Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg-Lahn
Direktor: Geh. Med. Rat Professor Dr. med. E. Kehrer

Die Veränderung der Ovarien bei Schilddrüsenüberfunktion

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT
ZU MARBURG

vorgelegt von

Werner Köneke
Medizinalpraktikant aus Hannover

Marburg-Lahn
Buchdruckerei Hermann Bauer
1937

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
am 15. XII. 1936.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Referent: Prof. H. O. Neumann.
Correferent: Geheimrat Prof. Dr. E. Kehrer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Einteilung:

A) Einleitung:

Geschichtliches zur Erforschung der inneren Sekretion und der Schilddrüse 1

B) Theoretischer Hauptteil:

I. Veränderungen am Ovar und Beeinflussung des weiblichen Genitalsystems durch hormonale Insuffizienz von seiten: . . 2

a) der Hypophyse 2
b) der Nebenniere 5
c) der Thymusdrüse 6
d) der Epiphyse, Pankreas und Epithelkörperchen 6

II. Berichte über Untersuchungen von der Wirksamkeit der Schilddrüse auf die Ovarien: 8

a) bei Unterfunktion 8
b) bei Ueberfunktion 11

C) Experimenteller Hauptteil:

Eigene Versuche. Tiermaterial. Verwandte Thyroxin-Präparate 19

Versuchsprotokolle:

I. Mäuseversuch 22
II. Kaninchenversuch 32

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse 35

D) Schlußbetrachtungen 36

E) Schrifttum 37

A) Einleitung.

Geschichtliches zur Erforschung der inneren Sekretion und der Schilddrüse.

Betrachtungen über den geschichtlichen Beginn der Lehre von der inneren Sekretion führen sehr weit in die Anfänge einer Heilkunde überhaupt zurück. Heidnischer Kult und primitive Anschauungen legten den Grund für eine Organsubstitutionstherapie, für die die moderne Forschung durch Aufdeckung der kausalen Zusammenhänge eine Klärung gab. Max Hirsch (1927) gibt uns in seinem Handbuch der inneren Sekretion eine umfassende Darstellung dieser Entwicklung. Anfänge einer „Lehre von den Säften" sind bei allen Forschern des Altertums zu finden, aber auch die Organverordnung der hellenistischen Heilkunde fußte noch auf dem heidnischen Opferkult und alten volksmedizinischen Ueberlieferungen (Hippokrates, Soranus, Galen). Erst das Mittelalter brachte mit Paracelsus die Abkehr von der gesamten Humoralpathologie; Paracelsus gab eine klare Formulierung in seiner Signaturenlehre, die allerdings unbewußt den Grund legte zu den Auswüchsen der mittelalterlichen „Dreckapotheke". Erst nach der Ueberwindung aller Mystik war der Weg frei für eine exakte naturwissenschaftliche Forschung.

Die neuere Forschung begann mit Magendie, Claude Bernard (1855), Johannes Müller u. a. — 1849 weckte Berthold durch seine Versuche neues Interesse an endokrinen Problemen. Der Franzose Brown-Sèquard aber bewies als erster die praktische Bedeutung dieser Fragen durch seine aufsehenerregenden Selbstversuche, die er 1889 der Société de Biologie in Paris vortrug.

Der Physiologe Schiff berichtet 1854 über die Folgen der Thyreodektomie am Tier, seine Berichte fanden aber erst Beachtung, als sich neue Kenntnisse aus den Arbeiten über den Morbus Basedow und das Myxoedem bzw. die Kachexia strumipriva ergeben hatten. Mit Bircher (1890) beginnt die therapeutische Verwendung der Schilddrüse.

Vassale macht die ersten Versuche, thyreodektomierte Tiere durch Einspritzen von Schilddrüsenextrakt zu heilen.

Man befaßte sich nunmehr auch eingehend mit der Chemie und pharmakologischen Wirkung der Hormone. Kendall u. Haringtón (1915) gelang die Synthese des Thyroxins. Methoden zur Prüfung der biologischen Wirksamkeit von Hormonpräparaten wurden ausgearbeitet von Reid Hunt (1905) in seiner Acetonitril-Reaktion, ferner von Gudernatsch (1912) und Romeis (1915) in der Methode der Metamorphosebeschleunigung bei Batrachierlarven und Axolotl. Andere Methoden wurden von Stoland (1912), Carmichael u. Cameron (1920), Freud und Nobel (1924), Krogh u. Lindberg (1931) u. a. gefunden.

Wichtig für das Studium der Ovarialfunktion wurde der durch die Untersuchungen von Lataste (1892/93), Moreau und Retterer (zit. n. H. O. Neumann), Stokkard und Papanicolaou (1917), Long u. Evans (1922) sowie von Allen u. Doisy (1923) zur Testmethode ausgearbeitete Scheidenzyklus der Maus bzw. Ratte. Bekanntlich beruht es darauf, daß bei weiblichen Nagetieren auf dem Höhepunkt der Brunst (Oestrus) die kernhaltigen Epithelzellen ausschließlich kernlosen Plattenepithelien Platz machen. (Laquer 1934).

Die vorliegende Arbeit hat sich nun zur Aufgabe gestellt, die Veränderungen der Ovarien bei Schilddrüsenüberfunktion einer genauen Prüfung zu unterziehen.

B) Theoretischer Hauptteil.

I. Veränderungen am Ovar und Beeinflussung des weiblichen Genitalsystems durch hormonale Insuffizienz.

Trotz des umfangreichen Schrifttums über hormonale Wechselbeziehungen sind viele Fragen der Beeinflussung der weiblichen Eierstockfunktion noch immer ungeklärt. Neben den Versuchen auf medikamentösem Wege oder in neuerer Zeit mit Hilfe der Röntgen- oder Radiumstrahlen eine therapeutische Wirkung auf die Ovarien zu erzielen, verdienen die Versuche einer hormonalen Steuerung eine besondere Beachtung. Zondek (1930) sieht in dem funktionellen Zusammenspiel des gesamten endokrinen Systems die Grundlage für das Verständnis zahlreicher experimenteller und klinischer Tatsachen.

Die funktionelle Störung einer einzelnen Drüse bringt es nach Hoff (1935) mit sich, daß durch die enge funktionelle Koppelung zwischen den verschiedenen Sekretdrüsen sogleich auch auf die übrigen Drüsen eine Rückwirkung ausgeübt wird, häufig in dem Sinne, daß die anderen Glieder im Komplex der vegetativen Regulationen kompensatorisch für die Funktionsstörung der zunächst geschädigten Drüse in einer Weise eintreten, welche die Aufrechterhaltung des Lebens ermöglicht. Meist handelt es sich um eine pluriglanduläre Insuffizienz bei allen innersekretorischen Störungen, auch wenn die Symptomatologie einer einzelnen Hormondrüse im Vordergrund steht; das muß bei den folgenden Ausführungen berücksichtigt werden.

a) Hypophyse.

Ueber die Wechselbeziehungen von Hypophyse und Keimdrüsen haben wir wohl die genauesten Untersuchungen.

Bei totaler Entfernung der Hypophyse fanden Paulesco (1907), Aschner (1912) und Biedl (1916) einen dauernden Infantilismus des Genitale bei jungen Hunden. Follikel reiften nicht aus, das Uteruslumen war klein, die Tiere wurden nicht schwanger und bei bestehender Schwangerschaft kam es zu frühzeitiger Unterbrechung.

Cushing (1909) beobachtete Fettsucht und Atrophie der Ovarien. Auch nach isolierter Vorderlappenexstirpation bil-

den sich diese Veränderungen aus, während sie bei isolierter Hinterlappenexstirpation nicht in Erscheinung traten. Die Beteiligung der Pars intermedia ist nicht recht klar (Biedl, Lewis u. Miller 1913); auch bestehen Unstimmigkeiten, ob nicht die hochgradigen Veränderungen am Genitale auf methodischen Operationsschwierigkeiten beruhen. (Cushing, Biedl, Aschner).

Durch Implantation von Hypophysen-Vorderlappen führte Zondek u. Aschheim eine sexuelle Frühreife bei der Maus herbei; eine Wirkung, die bei kastrierten Tieren ausblieb. Auf dem Wege über das Ovar regt also das H. V. L.-Hormon die Bildung des Ovarialhormons an, welches dann die spezifischen Wirkungen auf das Erfolgsorgan, Uterus und Scheide, ausübt. Sie gaben drei charakteristische Reaktionsformen des infantilen Mäuseovars auf H. V. L. Sexualhormonzufuhr an.

H. V. L.-Reaktion:

I. Follikelreifung, Ovulation, Brunstauslösung. (Prolan A).

II. Blutpunkte (Massenblutungen in den vergrößerten Follikeln).

III. Luteinisierung, Bildung von Corpora lutea atretica. (Prolan B).

Bei großen chronischen Hormondosen erfolgte bei schwangeren Tieren Abortus und Absterben der Feten.

Auswirkungen einer Hypophysenstörung sehen wir bei Akromegalie im Verlust der Libido sexualis, Amenorrhoe und Ovardegeneration und in der Anomalie des äußeren Geschlechtsapparates bei Dystrophia adiposogenitalis. — Auf menschliche Therapie angewandt sind bei Hypofunktion des Ovars einige Erfolge zu verzeichnen, aber Untersuchungsmethodik und Indikationsstellung müssen noch weiter ausgebaut werden. (Reiss).

Ausführliche Arbeiten hierüber finden wir bei Mahnert, Siegmund, Wirz, Goecke, Hartmann, Winter, Friedmann, Fellner, Jares, Lipschütz, Baum u. Pincus, Kunde, Magath u. Rosenfeld, Schoeller u. Gehrke, De Jongh. (zit. n. Laquer) ferner bei Kaiser (1933), H. O. Neumann (1934), Anselmino u. Hoffmann (1935), Westmann (1935) u. a.

Laquer (1934) bringt eine Zusammenstellung der neuesten Arbeiten zu diesen Fragen.

b) Nebenniere.

Die Frage der Correlationen von Nebenniere und Keimdrüsen ist ebenfalls Gegenstand häufiger Untersuchungen gewesen, wobei eine völlige Klarlegung der ursächlichen Zusammenhänge noch nicht erreicht wurde. Die vielfach auftretenden gleichzeitigen Mißbildungen führt man auf eine Schädigung der vor der Differenzierung entwicklungsgeschichtlich benachbarten Anlage von Nebenniere und Eierstock zurück. — Bei Hyperplasie und Tumoren der Nebenniere wurden häufig Verwischung der Geschlechtscharaktere und eine Geschlechtsumstimmung bemerkt, wenn auch eine direkte Abhängigkeit nicht eindeutig erwiesen ist.

Angaben und Versuche hierzu finden sich bei einer großen Zahl von Autoren. (Fränkel (1914), Halban (1925), Sellheim (1926), Gutherz (1926), u. a.) — In der neuesten Literatur nimmt H. O. Neumann zu dem Thema „Nebennierenrindenblastome und Interrenalismus" ausführlich Stellung.

Jaffè u. Tannenberg (1927) weisen darauf hin, daß bei Pubertas praecox bei jugendlichen Individuen und Pseudohermaphroditismus beim Erwachsenen, es sich nicht um eine koordinierte Störung handelt, da diese pathologischen Veränderungen auch getrennt vorkommen.

Im Tierversuch sah Novak (1913) bei Ratten nach Nebennierenexstirpation eine Hyperplasie der Genitalien auftreten mit geringer Follikelreifung in den Ovarien. Masui, K. (1928) bestätigte diese Befunde, auch er fand Degeneration der Eizellen und Vermehrung des interstitiellen Gewebes. Die beobachtete Uterusatrophie war eine sekundäre Folge der Ovarienatrophie. — Bei Nebennierensubstanzzufuhr fanden Engelhart (1932), Migliavacca (1932), und Atwell (1932) einen fördernden Einfluß auf die Geschlechtsreife (ebenso Chillester (1929), Corey u. Britton (1931), Martin u. Kroc (1933), der aber von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnte. (Connor (1930), Müller (1931), Amson (1931), Young u. Benham (1932) u. a.) Reiss u. Winter (1932) u. Balmit sahen eine sichere Beeinflussung der Corpus luteum-Entwicklung im Ovar durch das endogene Nebennierenrindenhormon und vermuteten, daß außer dem lebensnotwendigen Wirkstoff auch noch ein Sexualhormon in der Nebennierenrinde produziert wird.

Eine zusammenfassende Arbeit hierzu finden wir bei Ziese (1935) in einer unter Leitung von H. O. Neumann entstandenen Dissertation.

c) Thymus.

Beim Thymus haben wir es nach Hoskins (1934) mit einer Drüse zu tun, über deren endokrine Funktion beinahe ebensowenig wie über ihre biologische Bedeutung bekannt ist. Auch die hormonale Tätigkeit stellt eine offene Frage dar. So sind auch die Einwirkungen des Thymus auf die Ovarien keinesfalls vollständig geklärt, wenn auch nach klinischer Erfahrung engste Beziehungen sicherlich vorhanden sind.

Im Tierversuch fanden Magnini (1913), Pappenheimer (1914), Park u. Mc Clure (1919), wie Andersen (1932) bei frühzeitig thymektomierten Ratten keinen Einfluß auf die geschlechtliche Entwicklung, dagegen führt nach Basch (1908), Klose u. Vogt (1910), Liesegang u. Lampe (1912) Exstirpation des Thymus vor Eintritt der Geschlechtsreife zu dem Bilde des Infantilismus mit Hypoplasie des Genitale. Nach Reiss fanden auch Soli (1909), Hart und Nordmann (1920) eine Hemmung der Keimdrüsenfunktion nach Thymektomie.

Die Ergebnisse bei Thymusextractzufuhr widersprechen sich ebenfalls. Walter (1930) fand nach Thymusextractinjektion zur Zeit des Schollenstadiums keinerlei Beeinflussung des Oestrus, während dies Loewe u. Voss (1931) nach Thymusdrüsenimplantation gelang.

Romeis (1926) machte Versuche mit Thymusfütterung bei jungen wachsenden Ratten und stellte schwere degenerative Veränderungen an den Ovarien fest, die jedoch bei vitaminreicher Kost ausblieben.

Nishimura (1929) sah Keimdrüsenatrophie als Folge von Thymusfütterung, während Downs u. Eddy (1920) nach Injektion von Thymusauszügen keinerlei Wirkung erzielten.

Wie erwähnt, müssen auch hier genauere Untersuchungen noch weitere Klärungen bringen.

d) Epiphyse, Pankreas und Epithelkörperchen.

Greifbare Erfolge sind aus den Untersuchungen der Beziehung von Epiphyse zum weiblichen Genitale nicht zu verzeichnen. Berblinger u. Askanazy (1921) haben ver-

schiedene Theorien aufgestellt, die aber doch nur als Hypothesen zu werten sind. Auch in neueren Versuchen kommt Trendelenburg (1929) zu dem Schluß, daß eine sichere Beziehung zwischen Epiphysenfunktion und Eierstockfunktion nicht nachzuweisen ist. Experimentelle Versuche von Ott u. Scott (1913) ergaben nach Injektionen von Zirbeldrüsensubstanz beim Kaninchen eine Verstärkung der Kontraktionen am graviden Uterus. Nach Hoff (1935) konnte mit Extrakten der Epiphyse bisher keine eindeutige bzw. unbestrittene Hormonwirkung erzielt werden. Exner u. Böse (1910) sahen nach Kauterisation der Epiphyse keine Veränderungen an den Genitalien.

Nach Aschner scheint die Epiphyse eine hemmende Funktion auf die Ovarien auszuüben, durch vorzeitige Involution oder Zerstörung der Drüse durch Geschwülste hält Marburg (1922) die Symptome der vorzeitigen Geschlechtsentwicklung für begründet; die sich äußern in abnormem Wachstum der Keimdrüsen, Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale und vorzeitige Entwicklung des Verstandes und Gefühlslebens.

Tierversuche von Foa (1912), Izawa (1923), Yokoh (1927) u. a. ergaben ebenfalls bei Entfernung der Zirbeldrüse eine verstärkte Entwicklung der Keimdrüsen und der sekundären Geschlechtsmerkmale sowie eine Aktivierung des sexuellen Trieblebens. Eine therapeutische Verwendung von Zirbeldrüsenextrakten bei krankhafter Sexualität scheint Marburg noch nicht genügend fundiert.

Noch ungenauere Ergebnisse erhielt man aus den wenigen Untersuchungen über die korrelative Beeinflussung der Ovarien durch Pankreas und Epithelkörperchen. Hirsch hält antagonistische Beziehungen zwischen Pankreas u. Ovarien wahrscheinlich. Vogt (1928) glaubt weibliche Tiere durch Insulin vorübergehend sterilisieren zu können, was auch von Haberlandt (1927) angegeben wurde, von Courrier (1928), Abel u. Castillo (1932) widerlegt werden konnte.

Neuweiler (1932) sah keinerlei Einfluß des Epithelkörperchenhormons auf die Genitalfunktion weiblicher Ratten. Nach Ruggeri (1931) starben nach Parathyreodektomie schwangere Hündinnen rascher als nicht schwangere. Klinisch fand E. Kehrer (1913) bei ein Drittel aller Schwangeren seiner Klinik ein positives Facialisphänomen. Weitere Untersuchungen über korrelative Beziehungen werden hierzu nötig sein.

II. Berichte über Untersuchungen von der Wirksamkeit der Schilddrüse auf die Ovarien.

Veröffentlichungen über die gegenseitige Beeinflussung von Schilddrüse und Keimdrüsen liegen in äußerst großer Zahl vor. Lange (1899), Zondek (1912), Engelhorn (1912), Eppinger (1913), Weil (1918), Aschner (1920), Leschke (1921), Falta (1928), (zit. n. Zondek u. Koehler) ferner Parhon (1927), Lundberg (1927), Töth (1928), Zawadowski (1928), Riddle (1929), Döderlein (1929), Weichert (1930), Zahn (1931), von Horn (1933), Da Costa u. Carlson (1933), Clauberg (1933), — — — Hirsch, Trendelenburg, Laquer u. a. haben dieses Thema ausführlich bearbeitet.

a) Unterfunktion.

Betrachten wir zuerst die Folgen der Unterfunktion der Schilddrüse, welche hauptsächlich im Krankheitsbild der Struma und des Myxoedems bzw. der Kachexia strumipriva in Erscheinung tritt. Ein kurzer Ueberblick über die Literatur zeigt, daß ein Teil der Autoren die Auffassung vertritt, daß Unterfunktion der Schilddrüse mit Amenorrhoe verbunden ist, während andere umgekehrt Menorrhagien in solchen Fällen beobachteten.

Knaus (1923) berichtet von 19 Frauen von insgesamt 21, bei denen es nach Strumaoperation zu verstärkten und verfrühten meist intensiveren Menstrualblutungen gegenüber der Norm kam. Ebenso berichten Waters u. Williams (1932) von 6 Fällen mit leichter Hypofunktion der Schilddrüse, bei denen eine Menorrhagie vorlag. Als Kriterium der endokrinen Störung dient ihnen nicht die Bestimmung des Grundumsatzes, — dessen Bedeutung ihrer Ansicht nach überschätzt ist, — sondern der klinische Befund, und vor allem die Beeinflußbarkeit der Blutungen durch Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten.

Curshmann (1923) kommt zu völlig entgegengesetzten Ergebnissen; er beobachtete Cessatio mensium vor der völligen Ausbildung eines Myxoedems.

Nach Zondek u. Koehler (1930) treten beim Myxoedem die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Ovarien in einem Nachlassen der Libido sexualis und dem Geringerwerden der Menstrualblutungen oft bis zur völligen Amenorrhoe zutage. Bei der erwachsenen Frau findet sich gleichzeitig eine

Atrophie der Geschlechtsorgane — im jugendlichen Alter ein Infantilbleiben des Genitales. Weglin (1926) fand auch beim Kretinismus atrophische Ovarien und cystische Degenerationen der Follikel.

In diesem Zusammenhang ist eine Arbeit von Toronczyk (1928) von Interesse über eine besondere Form der Amenorrhoe auf Grundlage der Insuffizienz der Schilddrüse. In 12 Fällen von Amenorrhoe wurde Thyreoidin „Lumière" verabreicht, in allen Fällen erschien die Menstruation im Verlauf von 2—3 Wochen. Toronczyk erklärt die Erscheinung folgendermaßen: In der vormenstruellen Periode, sobald das unbefruchtete Ei untergeht, beginnt die Involution des Corpus luteum. Von diesem Zeitpunkt an hört die korrelative Wirkung des Corpus luteum auf die Schilddrüse auf; was eine vermehrte Aktivität dieser zur Folge haben müßte. In den Fällen nun, wo die Schilddrüse konstitutionell minderwertig ist, was nach seiner Ansicht öfters vorkommt, als man im allgemeinen annimmt, ist die Wirkung der Schilddrüse in der vormenstruellen Periode zu schwach. Verabreicht man Thyreoidin, so nähert man sich der physiologischen Wirkungsweise. Er behauptet, daß die menstruelle Blutung durch endokrine Wirkung der Schilddrüse hervorgerufen werden kann. Es ist ihm noch nicht klar, ob er diese Erscheinung primär oder sekundär nennen darf, jedoch glaubt er bei weiterem Nachforschen auch diese Frage zu lösen.

In ähnlicher Weise berichtet Kern (1928) über eine Reihe von Frauen, die an einer Schilddrüsendysfunktion (jugendliche Strumen, Kolloid-Strumen, Myxoedem) litten und deren Genitalfunktion infolge jahrelanger Beobachtung einwandfrei bekannt war. Die Fälle sind eingeteilt nach der Geschlechtsfunktion bei Einsetzen der klinischen Behandlung; also einmal die Erkrankungen der geschlechtsreifen Patientinnen und demgegenüber die der noch nicht geschlechtsreifen.

Bei vier Fällen der letzten Gruppe, die unbehandelt blieben, zeigte sich dreimal keine oder nur eine ganz spärliche Blutung; einmal nur war sie normal. In fünf frühzeitig behandelten Fällen blieb die Regel nur einmal aus. Bei acht jugendlichen Strumen geschlechtsreifer Mädchen war die Blutung zweimal unregelmäßig, bei Kolloidstrumen von zwei Fällen einmal. Von Myxoedemen menstruierten sieben unregelmäßig, fünf von diesen wurden durch Schilddrüsenverabreichung geheilt. Therapeutisch erzielte man die besten Re-

sultate mit Schilddrüsenextrakt, evtl. zusammen mit Corpus luteum-Extrakt.

Le Lorier u. M. Mayer (1935) veröffentlichten einen Fall einer 28jährigen Pat. mit habituellem Abort, bei der sich klinisch und therapeutisch die Schilddrüseninsuffizienz als Aetiologie des Abortus habitualis nachweisen ließ. Lues war mit Sicherheit auszuschließen. In der 7. Schwangerschaft waren monatlich 15×10 cg Thyreoidin per os und 4×25 cg subcutan verabreicht, mit dem Erfolg, daß Pat. ein lebendes Kind zur Welt brachte. Bei Aufhören der Schilddrüsenbehandlung trat in einer nicht rechtzeitig erkannten 8. Gravidität erneut ein Abortus ein.

Zahlreiche Arbeiten liegen auch über Tierversuche vor. Lee (1925) untersuchte den oestrischen Zyklus von 40 Ratten, bei 29 von ihnen gelang die völlige Entfernung der Schilddrüse. Die Verlängerung des ersten und zweiten Zyklus führt Lee auf das Operationstrauma zurück, er kam zu dem Ergebnis, daß mit der Thyreodektomie durch den Ausfall des normalen Schilddrüsenreizes auf die Ovarien eine geringe Verlängerung des Zyklus herbeigeführt wird. Atò (1933) fand bei Ratten eine Herabsetzung der Geschlechtsfunktion nach Thyreodektomie. Nach Trendelenburg blieben die Eierstöcke bei thyreodektomierten Säugetieren oft mangelhaft entwickelt und infantil, wenn die Schilddrüse in der Jugend entfernt wurde. (Hofmeister (1898), v. Eiselsberg (1901), Lanz (1904) —). Es kam ausnahmslos zu degenerativen Prozessen in den Eierstöcken, die Follikel wurden vorzeitig atretisch; die Milchdrüsen blieben unterentwickelt und lieferten wenig Milch, bei schwangeren Kaninchen trat nach der Thyreodektomie oft Abort ein. (Schütz 1927).

Lanz sah bei Hündinnen Konzeptionsunfähigkeit nach Exstirpation der Schilddrüse. Kunde (1929) untersuchte das Ovar thyreodektomierter Kaninchen vor und nach Verabreichung von Thyreoidea und beobachtete nach Schilddrüsenvorbehandlung eine Neubildung von Graaf'schen Follikeln in den vorher atrophischen Ovarien.

Die teilweise gegensätzlichen Ergebnisse beruhen wohl zum Teil auf Operationsschwierigkeiten; nach Trendelenburg ist es nur ausnahmsweise möglich, operativ mit Sicherheit das gesamte Schilddrüsengewebe zu entfernen, es besteht immer die Möglichkeit des Vorhandenseins accessorischen Schilddrüsengewebes im Organismus.

Es zeigt sich also, daß die Unterfunktion der Schilddrüse nicht in jedem Fall eine spezifische Reaktion der Keimdrüsen ergab. Der Grund hierfür ist wohl in dem Grad der Insuffizienz, wie auch in der Tatsache zu suchen, daß es ein absolut reines Krankheitsbild einer Schilddrüseninsuffizienz nicht gibt, und daß die Correlationen im gesamten inkretorischen System jeweils den individuell verschiedenen Ausschlag geben.

b) Ueberfunktion.

Wenden wir uns nun den Folgeerscheinungen beim Hyperthyreoidismus zu, so finden wir auch hier keine völlige Einheit der Ergebnisse.

Das charakteristische Krankheitsbild des Hyperthyreoidismus ist der Morbus Basedow. Einen Beweis für die feste Koppelung zwischen Schilddrüsen- und Eierstocksfunktion sieht O. Hirsch (1931) in der Tatsache, daß die Hauptzahl der weiblichen Basedowkranken zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr (58,3%) zur Behandlung kommen, also zur Blütezeit der ovariellen Tätigkeit.

Ferner darin, daß der Morb. Basedow nur nach Eintreten der Menstruation auftritt, und daß vom 50. Lebensjahr ab die Zahl der weiblichen Erkrankungen weit unter die Erkrankungshäufigkeit der Männer absinkt. Die größere Reihe der Autoren fanden bei ihren Untersuchungen einen funktionshemmenden Einfluß auf die Ovarien bei Ueberfunktion der Schilddrüse.

Nach Knaus (1923) stellten sich in fast allen Fällen Menstruationsstörungen oft bis zur völligen Cessatio mensium ein, ferner wurde meist eine Genitalatrophie beobachtet. In Sektionsprotokollen nach Morbus Basedow finden wir bei Kraus (1923) in 6 Fällen mit ziemlicher Uebereinstimmung degenerative Veränderungen an den Ovarien. Die Zahl der Primordialfollikel ist stark vermindert, fast gänzlich verschwunden, die noch erhaltenen auffallend stark verfettet. Keine reifenden und reifen Graaf'schen Follikel. Reichliche bis erbsengroße Cysten mit einreihigem desquamierten Epithel und geronnenen Eiweißmassen als Inhalt. Wenig Corpora candicantia, mehrere Corpora fibrosa. Um die Cysten und Corp. cand. bzw. fibrosa ein dünner vielfach unterbrochener Saum verfetteter Thecazellen.

In der Rinde zahlreiche kleine, frische Blutaustritte. In Anbetracht der wenigen anatomischen Untersuchungen der se-

kundären Veränderungen der Keimdrüsen beim Morbus Basedow seien die Arbeiten von Wegelin und Askanazy (1926) erwähnt. Wegelin sah keine Veränderungen an den Ovarien, Askanazy fand cystische Entartung und auffallende Kleinheit der Eierstöcke, sowie histologisch atrophische Veränderungen an den Follikeln; ferner Atrophie des Uterus und der Mammae, und mangelhafte Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere.

Auch Zondek beobachtete häufige Störungen der Menstruataion beim Basedow, die Menses wurden im Anfang der Krankheit schwächer, sistierten unter Umständen längere Zeit hindurch gänzlich und nur in seltenen Fällen trat Dysmenorrhoe und abnorm starke Menstruation auf. Schwere Krankheitsfälle gingen sogar mit Verlust der Libido sexualis einher.

Ebenso stellte Glaubach (1934) eine Hemmung der Ovarialtätigkeit bei basedowkranken Frauen fest, die sich klinisch in Amenorrhoe, Oligo-Amenorrhoe, unregelmäßige Blutungen, verminderter Fruchtbarkeit und Neigung zu Aborten äußerte. Sterilität und Unvermögen die Frucht auszutragen waren beim pathologischen wie experimentellen Hyperthyreoidismus nur vorübergehend. Nach Aufhören der Ueberfunktion bzw. der Zufuhr von Thyreoidea traten normale Verhältnisse ein.

Leopold Levi (1934) kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu folgendem Ergebnis; Hyperthyreoidismus und Basedow können die Funktion der Ovarien aufheben und eine Atrophie der Genitalien verursachen. Die Verknüpfung des Hyperthyreoidismus mit der Unterfunktion der Ovarien ist eher konstitutioneller als pathologischer Art. Thyreoidale Schwankungen sind oft mit hypoovariellen Erscheinungen verbunden, auch können Schwankungen in beiden Systemen zugleich gefunden werden. Ob im gegebenen Falle der Hyperthyreoidismus die ovariellen Störungen veranlaßt, zeigt sich durch Erfolg thyreoidaler Behandlung nach Versagen ovarieller Behandlung. Eine vermehrte Aktivität der Ovarien bei Hyperfunktion der Thyreoidea wurde von Curshmann gefunden, die sich in oft langdauernden, lästigen Menorrhagien äußerte, er widerspricht der Annahme einer pressorischen Wirkung des Hyperthyreoidismus mit der von ihm häufig gemachten Beobachtung gesteigerter Erotik bei Basedowkranken.

Schließlich finden wir bei Stoeckel (1933) die folgende Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse: Bei Struma und Morbus Basedow bestehen zunächst Menorr-

hagien; der Uterus ist groß und abortiert leicht. Das parametrane Bindegewebe beteiligt sich an der allgemein einsetzenden Entfettung, es wird fettfrei, ausgemagert (v. Rosthorn) ebenso verschwindet das Mammafett. Bei sehr lange bestehender Krankheit schlägt das Zyklusbild in Oligomenorrhoe und Amenorrhoe um. Der Uterus wird schließlich atrophisch, ebenso die äußeren Genitalien, die Haare am mons veneris fallen aus, die Mammae schrumpfen. (Walthard).

Nach den neueren zusammenfassenden Arbeiten ist die Menstruation in den schweren Fällen von Morbus Basedowi in der Regel abgeschwächt oder es besteht selbst eine jahrelange Amenorrhoe; seltener sind profuse oder langdauernde Blutungen, während bei leichten Fällen in einer überraschend großen Zahl der Fälle Störungen der Menses überhaupt vermißt werden. Die Cessatio mensium ist oft ein sehr frühes Symptom des Basedow. (E. J. Kraus 1936).

Weitgehende Aufschlüsse über Folgen des experimentellen Hyperthyreoidismus geben uns auch die zahlreichen Tierversuche. — Reiss u. Pereny (1928) berichten über Versuche im Laboratorium Biedls zur Feststellung des Einflusses des Thyreoideahormons auf den Brunstverlauf, welche eine deutlich hemmende Kraft des Schilddrüsenhormons ergaben. Die Verabreichung des Hormons geschah in Einspritzungen von Thyreoidin Heisler, dessen stoffwechselsteigernde Wirkung vorher festgestellt war, später auch mit Thyroxin Harington (Laroche). Zur Prüfung der antagonistischen Wirkung des Ovarialhormons bei thyreoidisierten Tieren wurde Biedl. Hormovar verwendet. Die Ergebnisse waren: „Das Thyreoideahormon ist ein Antagonist des Ovarialhormons". Dieser Antagonismus erstreckt sich auf die Erfolgsorgane des Brunsthormons. Dies wurde daraus geschlossen, das Thyreoideahormon nicht nur die Brunst normaler Mäuse hemmte, sondern auch die Wirkung des kastrierten Mäusen applizierten Hormovars.

Sehr genaue Versuche stellten Cameron und Amies (1926) an. Sie fütterten Mäuse bzw. Meerschweinchen mit steigenden Dosen eines Schilddrüsenextraktes, (1/40 000 bis 1/10 000 des Körpergewichts). Die mit Schilddrüse gefütterten Tiere boten in Kürze das klassische Bild des Hyperthyreoidismus dar. Trotzdem zeigten die Meerschweinchen keine Verschiebung in der Gesamtdauer des oestrischen Zyklus. Nur die Dauer der Brunst selbst erhöhte sich deutlich von durchschnittlich 1,6 auf 4,7 Tage. Bei Mäusen dagegen,

bei denen in den Kontrollgruppen während der ganzen Beobachtungsdauer keine jahreszeitlichen Schwankungen beobachtet werden konnten, setzte plötzlich wenige Tage nach Beginn der Schilddrüsenfütterung, eine Verlangsamung des cyklischen Ablaufs ein, der jetzt sich durchschnittlich über 12,9 Tage hinzog, wobei auch die Brunst selbst sich auf 4,2 Tage verlängerte (gegen eine Norm von 6,3 resp. 2,2 Tagen). Gleichzeitig traten Unregelmäßigkeiten im Ablauf deutlich hervor. In der Regel trat dabei in den ersten 40 Tagen die Verlängerung der Brunstperiode, später die des Dioestrus mehr in den Vordergrund. Die Brunstzeit konnte zuletzt sogar verkürzt sein. Nach Abbrechen der Fütterung kehrte der Zyklus innerhalb 23 Tagen wieder zu normaler Dauer zurück. — Ob diese Schilddrüsenwirkung eine direkte oder eine indirekte (auf dem Umwege über die Veränderungen im Gesamtorganismus) ist, wird von den Verff. offen gelassen.

Suzue, Kitasu u. Murohara (1929) beobachteten ebenfalls den Brunstzyklus bei Schilddrüsenzufuhr, sie fütterten täglich 0,2 g getrocknete Schilddrüsensubstanz; nach zwei/drei Wochen Fütterung zeigten die Tiere noch das Stadium des Dioestrus. Wenn bei diesen Tieren die Schilddrüse enucleiert wurde, blieb der Zustand derselbe. An den Sexualorganen wurde eine deutliche Atrophie gefunden, die sich auch histologisch an den Follikeln des Ovars nachweisen ließ. Die Tiere nahmen stark an Gewicht ab. Die interstitielle Drüse war im Gegensatz zum Normalen stark entwickelt.

Neuweiler (1932) beachtete vor allem den Zeitpunkt, wann die ersten Veränderungen nach Injektionen von Thyroxin bzw. Elityran auftraten. Technisch ging er bei seinen Versuchen so vor, daß er nach wochenlanger Beobachtung des Vaginalzyklus, eine größere Anzahl Ratten hyperthyreotisch machte. Es wurde besonderer Wert auf abwechslungsreiche Ernährung gelegt, da bekanntlich bei Nagern infolge unzweckmäßiger Ernährung starke Abweichungen vom physiologischen Zyklusablauf beobachtet worden sind. Die Veränderungen des Zyklus bestanden nun in einer Verlängerung bis zu einem fast vollständigen Sistieren, und zwar, in Analogie mit der Latenzperiode bei Erhöhung des Grundumsatzes, nach einer Behandlung von 14 Tagen, nachdem der hyperthyreotische Zustand voll ausgebildet war. Die Intervalle zwischen den einzelnen Brunstzeiten betrugen minimal 6, maximal 21 Tage, durchschnittlich 12,5 Tage, also eine Verlän-

gerung des Zyklus um das 3—4 fache der Norm. Im gleichen Maße wie es zu einer Verlängerung des Zyklus kam, beobachtete Neuweiler ebenfalls eine Verkürzung der Brunst (mit individuellen Unterschieden trotz gleicher Pflege etc.). Nach Unterbrechung der Schilddrüsenmedikation wurde der Zyklus nach ca. 4/5 Wochen wieder vollständig normal. Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Ovarien ergab makroskopisch keine Veränderungen, mikroskopisch dagegen schwere Schädigungen der wachsenden Follikel, mit frühzeitigem Absterben der Eizelle und starken degenerativen Prozessen in der Membrana granulosa, Lockerwerden der Zellen, Pyknose, Fehlen jeglicher Zeichen einer Zellvermehrung, sowie Auftreten zahlreicher Corpora candicantia mit stark verfetteten Luteinzellen. Neuweiler kommt zu dem Schluß, daß die Störung der Ovarialfunktion bedingt ist durch eine primäre Zerstörung der Eizelle.

Eine gleiche Degeneration der Eizellen mit Schwund der Lipoide nach Schilddrüsenmedikation beschrieb vor ihm Pighini (1932), der jedoch mit mittleren Dosen eine Beschleunigung der Reife der Geschlechtszellen herbeiführen konnte.

Die Beobachtung einer charakteristischen Latenzzeit und einer Nachwirkung der Thyroxinzufuhr machten ferner Abelin und Wiedmer (1932). Auch sie fanden nach subcutaner oder peroraler Zufuhr von Thyroxin eine Heminung des oestrischen Zyklus bei der Ratte. Durch gleichzeitige Eingabe von Thyroxin und Hypophysenvorderlappenhormon (Prolan) konnten sie die thyreogene Brunsthemmung abschwächen. Bemerkenswert ist ferner der Befund, daß bei spezifisch zusammengesetzter Ernährungsart der schädliche Einfluß des Schilddrüsenhormons wirksam bekämpft wurde, soweit, daß selbst bei Dauereinwirkung von Thyroxin der Brunstablauf relativ wenig gestört wurde.

Horn (1933) machte erwachsene Ratten durch Fütterung mit getrockneter Schilddrüsensubstanz hyperthyreotisch bis sie ständig an Gewicht verloren und durch mindestens 4 Oestruszyklen dioestrisch blieben. Die Hypophysen dieser so praeparierten Tiere implantierte er infantilen weiblichen Ratten, mit dem Erfolg, daß das Wachstum des Ovars dieser Tiere innerhalb 5 Tagen um 15/63% gegenüber den Kontrollen gesteigert wurde.

Nach Roffo (1933) führte Verabreichung von Thyroxin im Tierversuch zu Sterilität, Verringerung der Fruchtbarkeit bzw. Abort. Er injizierte schwangeren Meerschweinchen täg-

lich 0,5—1,0 ccm Thyroxin pro die; es folgte Abort toter Früchte oder aber die Feten waren, wenn sie rechtzeitig geboren wurden, zwar lebend, aber doch unterentwickelt und starben bald. Bei der Mutter ging die Milchsekretion zurück. Thyroxinzufuhr führte in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft leichter den Abort herbei als in der ersten.

Döderlein (1929) fand in histologischen Untersuchungen der Ovarien hyperthyreotisch gemachter Tiere nach zweimonatigem Aussetzen der Thyreoidinzufuhr, daß die scheinbar vorübergehende endokrine Störung doch schwere und bleibende Organschädigungen zurückgelassen hatte. In keinem der zahlreichen aus diesen Ovarien entnommenen Schnitte, war ein bis zur Reife sich entwickelndes Ovulum mehr vorhanden.

Die Follikel degenerierten nach Ansätzen zur Eibildung zu Cysten. Nirgends mehr fand sich ein Corpus luteum. Das ganze Bild des in seinen funktionierenden Teilen dem Untergang verfallenen und in allmählicher fibröser Umwandlung sich befindlichen Eierstocks erinnerte auffallend an die bekannten Degenerationen im Ovarium nach Röntgenbehandlung.

Zwar kommen Cystenbildungen im Ovarium des Meerschweinchens auch unter normalen Verhältnissen vor, aber zumindest findet sich ein Rest normal funktionierenden Keimgewebes mit reifenden Follikeln und wohlgebildeten Corpora lutea. Das war bei den Ovarien so schwer hyperthyreotischer Tiere nicht mehr der Fall.

Seisser bestätigte diese Befunde und die dadurch bedingten Abweichungen der Genitalfunktion durch histologische Serienuntersuchungen der Ovarien.

Nach Trendelenburg stieg der Jodgehalt des Eidotters von Vögeln bei Zufuhr von Schilddrüsensubstanz an. Es kam zu einer Hormonspeicherung. (Zawadowski).

Bei jungen weiblichen Nagetieren löste sie keine Pubertas praecox aus, bei erwachsenen Tieren wurden die Brunstzyklen durch tägliche Gaben kaum verändert, große Gaben hoben die Brunstzyklen auf, und machten die Tiere unfruchtbar. Sehr oft erfolgte bei schwangeren Säugetieren ein Abort. (Schütz, Gudernatsch, Barnes 1933 u. a.)

Auf die Bedeutung der Dosierung bei Schilddrüsenzufuhr macht auch Matsumoto (1927) aufmerksam. Er fütterte Serien von jungen und erwachsenen Ratten mit Schilddrüsensubstanz von Rindern. In Serienschnitten wurde besonders der Follikelapparat im Ovar untersucht. Es ist nun bemer-

kenswert, daß kleine Mengen von Schilddrüsensubstanz die Entwicklung und Reifung des Ovars förderten durch Vergrößerung und reichlichere Bildung von Corpora lutea. Bei Mengen über 0,01 war die Follikelentwicklung abnorm (cystisch atretische Entartung) mit kaum einer Bildung von Corpora lutea. Auch die Uterusentwicklung war hierbei schlecht.

Rückbildungserscheinungen am Corpus luteum bei experimentell erzeugtem Hyperthyreoidismus mit dadurch bedingter vorzeitiger Unterbrechung der Schwangerschaft, beobachtete auch Engelhart (1935), er berichtet davon in einer Arbeit über den antagonistischen Einfluß des Schilddrüsenhormons auf das Corpus luteum und des Follikelhormons auf den scheinschwangeren Uterus.

Watrin und Florentin (1931) transplantierten ganze Schilddrüsen von geschlechtsreifen Tieren oder Teile davon. Die Wirkungen schienen gleich null zu sein, bei näherem Zusehen jedoch stellte man eine starke Follikelentwicklung fest, immerhin ohne Hyperaemie, auch waren keine hämorrhagischen Follikel vorhanden. Bei geschlechtsreifen Individuen stimmten die Veränderungen weitgehend mit denjenigen nach Hypophysenimplantation überein.

Schließlich wären noch die Versuche von Superbi (1928) anzuführen, der an Kaninchen den Einfluß des künstlichen Hyperthyreoidismus auf das weibliche Genitale untersuchte.

Seine Ergebnisse decken sich mit denen der bisher angeführten Autoren.

Ueberblicken wir die große Zahl der Versuche, so finden wir, daß die Mehrzahl der Autoren einen Antagonismus zwischen Schilddrüse und Ovarien annehmen. (van Horn, Zawadowski, Da Costa u. Carlson, Lundberg u. a.

Reiss u. Pereny, Neuweiler, Abelin u. Wiedmer sowie Töth u. a. erzielten übereinstimmend bei Schilddrüsensubstanzzufuhr eine Hemmung der weiblichen Genitalfunktion.

Eine klare Beantwortung der Frage, welche hormonale Wirkungen die Schilddrüse entfaltet, wird in dreifacher Hinsicht erschwert. (Laquer) Erstens hat die Reindarstellung des Dijodtyrosins und des Thyroxins bisher keine Entscheidung darüber gebracht, ob es nicht noch einige unbekannte Stoffe gibt, die an den physiologischen Wirkungen der Schilddrüse mitbeteiligt sind. Zweitens geht aus zahl-

reichen Beobachtungen und Untersuchungen hervor, daß dem anorganischen Jod allein, sehr wahrscheinlich auf dem Wege über die Schilddrüse, eine gewisse Bedeutung für den Ablauf des gesamten Stoffwechsels zukommt. Drittens gibt es kein Verfahren, das für den Nachweis hormonaler Schilddrüsenfunktion restlos befriedigte, denn auch die Stoffwechselsteigerung, die immer noch den zuverlässigsten Wegweiser darstellt, darf nur mit Vorsicht und Kritik herangezogen werden; weiß man doch, daß die Stärke der im Körper ablaufenden Verbrennungen auch noch durch andere Faktoren bedingt ist.

C) Experimenteller Hauptteil.

Eigene Versuche.

Die vorliegende Arbeit soll zeigen, welche Veränderungen an den Ovarien im Tierversuch nach Erzeugung eines künstlichen Hyperthyreoidismus auftreten. Um die Beeinflussung der Ovarien in vivo zu beurteilen, wäre einmal der Genitalzyklus zu überprüfen, zweitens wäre festzustellen, ob nach voller Ausbildung des Hyperthyreoidismus noch eine Befruchtung mit folgender normaler Schwangerschaft sowie Austragung der Frucht möglich ist. Schließlich müßte die histologische Untersuchung der Ovarien nach der Sektion im Stadium des Hyperthyreoidismus Auskunft über genauere Lokalisation der Veränderungen geben.

Als Tiermaterial standen den Versuchen 21 geschlechtsreife, weibliche, weiße Mäuse, 4 infantile, weibliche, weiße Mäuse, 12 geschlechtsreife, männliche, weiße Mäuse und 10 geschlechtsreife, ausgewachsene, gesunde, weibliche Kaninchen (Lepus cuniculus) zur Verfügung. Als Hormonpräparate wurden verwandt:

I. Thyroxin „Schering". Firma Schering-Kahlbaum A. G. Berlin. Es handelt sich um die synthetisch dargestellte wirksame Substanz der Schilddrüse. Nach Prof. Schittenhelm-Kiel entsprechen 6 mg Thyroxin „Schering" = 1,5 g Trockenschilddrüse.

II. Thyroxin „Roche". Firma Hoffmann—La Roche & Co. A. G. Berlin, ein ebenfalls synthetisch hergestelltes Präparat (nach Harington-Barger) mit einem Jodgehalt von 65%.

III. Elityran. Firma I. G. Farben A. G. (Bayer) Frkt./Main. Hierbei handelt es sich um ein negatives Schilddrüsenpräparat mit der Wirkung der Gesamtdrüse. Um unerwünschte Nebenwirkungen auszuschalten ist der jodhaltige Anteil abgeschieden, sodaß Elityran nur einen Jodgehalt von 0,6% besitzt, der sich zu demjenigen des reinen Thyroxins wie etwa 1:100 verhält. Das Präparat ist nach Meerschweinchen-Einheiten standardisiert, eine Majole zu 2 ccm entspricht 8 M. E.

Mäuseversuch:

Serie I. Thyroxin „Schering".
Serie II. Thyroxin „Roche".
Serie III. Elityran.
Serie IV. Thyroxin „Schering".
Serie V. Elityran.

Kaninchenversuch:

Serie I. Elityran.
Serie II. Thyroxin „Schering".
Serie III. Thyroxin „Roche".

Zur besseren Beurteilung der Versuchsergebnisse seien einige kurze Angaben über den normalen Zyklus sowie über die Veränderungen an den Ovarien während des normalen Zyklus der geschlechtsreifen weißen Maus vorangestellt. (Veit-Stoeckel (1936), H. O. Neumann (1933), Bünger (1934).

Nach Clauberg ist der Genitalschleimhautzyklus normalerweise im anatomischen Sinn an die Bildung reifer Follikel gebunden. Diese müssen zum Sprung kommen und nachfolgende Corpora lutea aus ihnen entstehen, wenn der Zyklus vollständig sein soll. Dabei entspricht die Zahl der zyklusbedingenden Follikel und der aus ihnen frei werdenden Eier etwa der Zahl der durchschnittlich sich entwickelnden Feten (bzw. ist etwas größer als letztere) und beträgt bei der Maus 5 bis höchstens 12. Clauberg erwähnt nebenbei, daß bei der Maus im Beginn der Follikelreife das Ei zentral im Follikel gefunden wird mit einem gewissermaßen radiären Cumulus oophorus; in einer späteren Entwicklungsphase liegt es ebenfalls peripher. Weiter fand Clauberg, daß wir bei den Nagern mit 2 Arten von Genitalzyklen zu rechnen haben. Der zyklus mit Follikelreife, Follikelsprung und anschließender Corpus luteum Bildung, der dann durch das Zugrundegehen der Corpus luteum Bildung beendet wird. Nur dieser eigentliche Genitalvollzyklus (Maus 9/10 Tage) kann zur Gravidität führen. (Prograviditätszyklus). —

Der andere ist der unvollständige Zyklus, Oestruszyklus (Maus 4/5 Tage), mit Follikelreife und nachfolgender Follikelatresie. Zu einer Corpus luteum-Bildung kommt es nicht, deshalb kann es auch zu sehr rascher Folge der „Oestren" kommen.

Der unvollständige Zyklus ist bei den Mäusen sehr häufig. Clauberg betrachtet es als feststehend, daß hierbei auch der mechanische Reiz des längeren Abstreichens der Tiere oft einen ungünstigen Einfluß ausübt, sodaß nach häufigen Abstreichen meist kurzfristige „oestrische" Zyklen auftreten, bei einigen Tieren schließlich sogar Dauerschollenstadien.

Während des Dioestrus sind nach Bünger die Ovarien klein und blaß, es finden sich viele Primordialfollikel. Beginn der Bildung von Liquor folliculi in den zahlreichen, mittelgroßen Follikeln. Es kommt noch nicht zur Kumulusbildung. Rückbildung von vacularisierten und in Organisation begriffenen Corpora lutea, erkennbar an den mit Hämatoxylin-Eosin blau gefärbten Zellen, gegenüber den alten Corpora lutea mit rot gefärbten Zellen. (H. O. Neumann) Ovarialgefäße eng und blutleer.

Beim Uebergang zum Prooestrus finden sich neben Gelbkörpern, mit durchweg rötlichen Zellen (H. O. Neumann), langsam wachsende Follikel mit ausgebildeten Eihügeln und reifenden Eiern. (Veit-Stoeckel). Die Ovarien werden gefäß- und blutreich, wenn sie auch makroskopisch noch klein und blaß erscheinen.

Im Oestrus sind die Ovarien größer, sie weisen Unebenheiten auf und sind stark durchblutet. Stärker gewachsene, sprungreife Follikel zahlreich vorhanden, meist peripher gelegen. Außerdem finden sich viele Primordialfollikel und alte Corpora lutea.

Zu Beginn des Metoestrus zeigen die Ovarien wieder ein blasseres Aussehen. Ganz vereinzelt sind reife, in Atresie befindliche Follikel zu beobachten. Im letzten Teil des Metoestrus und mit dem Anfang des Dioestrus wandelt sich die Granulosahülle des Follikels zum Gelbkörperraum. Die Granulosaluteinzellen färben sich bei Hämatoxylin-Eosinfärbung blau. (H. O. Neumann).

Eine normale Schwangerschaft dauert bei der Maus ungefähr 21 Tage, beim Kaninchen 30 Tage.

Im Kaninchenversuch wurden die Ovarien nur auf anatomisch-histologische Veränderungen untersucht. Nach Clauberg wird dem Kaninchen im allgemeinen ein regelrechter Genitalzyklus abgesprochen. Ovulation und Follikelsprung sollen nur nach dem Coitus erfolgen. Das Kaninchen ist nicht dauernd brünstig, sondern in Perioden von nicht ganz 4 Wochen. Es folgt daraus, daß es nicht dauernd reife Fol-

likel im Ovarium hat, sondern daß die Reiffollikelbildung cyklischem Wandel unterworfen ist. Es gibt eine typische Follikel- oder Proliferationsphase und eine spezifische Corpus luteum- oder Transformationsphase. Die unvollständigen Zyklen laufen ebenfalls rythmisch ab, wobei dann die Follikel auf verschiedene Art in Atresie gehen (bindegewebige Atresie, Blutfollikelatresie). Der enorme Reichtum an „interstitieller" Drüse im Ovarium des Kaninchens weist auch auf massenhaft erfolgende Follikelatresie hin.

Die Versuche vieler Autoren bewiesen eine Beeinträchtigung der Thyroxinwirkung durch unterschiedliche Ernährung. Es wurde deshalb Wert auf abwechslungsreiche Nahrung gelegt, sowie auf gleich gute äußere Lebensbedingungen. Die Mäuse erhielten: Weißbrot mit Wasser bzw. Milch angefeuchtet, Körnerfrucht, zeitweilig auch Weizenfütterung. Sie wurden zu zweit bzw. zu dritt in saubere Glashäfen gebracht, die einen Bodenbelag von Torfmull erhielten.

Die Kaninchen wurden in sauberen genügend großen Ställen gehalten, sie erhielten als Nahrung: Heu, Rüben und Brot, manchmal auch etwas Körnerfutter. Als Streu wurde ebenfalls Torfmull aus Sauberkeitsgründen verwandt.

I. Mäuseversuch:

Versuchsserie I.

Drei geschlechtsreife, weibliche, weiße Mäuse von 26 bis 31 g Gewicht erhielten verschiedene Mengen Thyroxin „Schering" subcutan injiziert. Zwei weitere, gleiche Mäuse dienten als Kontrolltiere. Die Tiere wurden während der 45 Versuchstage täglich durch Vaginalabstrich auf ihren Zyklus untersucht. Am 45. Tage wurden sie getötet; und die Ovarien herausgenommen, von denen histologische Serienschnitte angefertigt wurden. Die Mäuse vertrugen im Anfang die Injektionen ohne besondere Reaktion, allmählich aber wurde das Fell rauh und struppig, am Ende des Versuchs machten die Tiere, wohl durch den starken Gewichtsverlust mitbedingt, den Eindruck eines stark gestörten Allgemeinbefindens.

Tier 1 erhielt 6 Injektionen zu 0,05 ccm, weitere 4 Injektionen zu 0,1 ccm und nach einem Intervall von 7 Tagen 7 Injektionen zu 0,1 ccm; insgesamt 1,4 ccm Thyroxin „Schering". Die Maus zeigte einen normalen Genitalvollzyklus, nach den ersten zehn Injektionen ergab der Vaginalabstrich eine bedeutende Verlängerung des Dioestrus. Das Gewicht

nahm während der Injektionen beständig ab, der Gewichtsverlust betrug am Versuchsende 28%. Die Maus wurde im Stadium des Dioestrus getötet, sie sah stark abgemagert und krank aus, das Fell war außerordentlich rauh. Der Situs abdominalis und die Ovarien zeigten makroskopisch keine Unterschiede zu den Kontrolltieren. Mikroskopisch fanden sich ebenfalls keine Veränderungen; reifende Follikel sowie Corpora lutea verschiedener Generationen waren reichlich vorhanden.

Tier 2 erhielt 6 Injektionen zu 0,1 ccm, 4 Inj. zu 0,2 ccm und nach 7 Tagen Intervall weitere 7 Inj. zu 0,2 ccm, insgesamt 2,8 ccm Thyroxin „Schering". Der Zyklus war anfänglich ein regelmäßiger Genitalvollzyklus, nach Injektionsbeginn folgte einmal ein „Oestruszyklus". Eine wesentliche Beeinflussung durch die Hyperthyreoidisierung gegenüber den Kontrolltieren zeigte sich nicht. Das Gewicht nahm beständig ab, aber der Gewichtsverlust war am Versuchsende mit 16% relativ gering. Das Tier wurde im Stadium des Oestrus getötet, makroskopisch fanden sich entsprechend große Ovarien mit deutlichen Unebenheiten. Die histologischen Serienschnitte ergaben starke Hyperaemisierung der Ovarien mit zahlreichen Blutaustritten ins Zwischengewebe. Blutung auch in die Höhle eines soeben gesprungenen Follikels. Reifende Follikel und Corpora lutea in großer Zahl.

Tier 3 erhielt 6 Inj. zu 0,2 ccm, weitere 4 Inj. zu 0,3 ccm und nach 7tägigem Intervall 7 Inj. zu 0,3 ccm, insgesamt 4,5 ccm Thyroxin „Schering". Der Zyklus war anfänglich regelmäßig, nach Injektionsbeginn verdoppelte sich die Dauer des Dioestrus und der folgende Oestrus war bedeutend gegenüber der Norm verkürzt. Das Gewicht nahm beständig ab, der Gewichtsverlust betrug am Versuchsende 30%. Das Tier befand sich bei der Obduktion im Dioestrus. Der Allgemeinzustand war sehr schlecht, auch hier war das Fell sehr rauh geworden. Der Situs war gegenüber den Kontrolltieren dunkel verfärbt, die Ovarien erschienen makroskopisch atrophisch und waren relativ klein. Die mikroskopische Untersuchung zeigte nur vereinzelte Primordialfollikel, reifende Follikel in sehr geringer Zahl, Eizelle geschrumpft (vielleicht durch Fixierung). Junge Corpora lutea waren nicht vorhanden, nur wenige alte in Rückbildung befindliche Corpora lutea.

Tier 4 diente als Kontrolltier. Während der ganzen Versuchsdauer fand sich ein regelmäßiger Genitalvollzyklus.

Die Maus befand sich am Versuchsende in gutem Allgemeinzustand, das Gewicht schwankte in den physiologischen Grenzen, beim Versuchsende hatte das Tier 12% an Gewicht verloren. Makroskopisch ergab die Sektion im Dioestrus keinerlei Veränderungen an den Ovarien. Auch mikroskopisch zeigten die Serienschnitte normale reifende Follikel und Corpora lutea in großer Zahl.

Tier 5 wurde ebenfalls als Kontrolltier beobachtet, die Maus hatte anfänglich einen regelmäßigen Oestruszyklus, — wohl unter dem Einfluß des täglichen Abstreichens fand sich vom 27.—38. Versuchstag ein Dauerschollenstadium, am 45. Tag wurde das Tier im Oestrus getötet. Makroskopisch ergab die Sektion eine leichte Adipositas aller Organe. An den Ovarien kein besonderer Befund.

Zusammenfassend zeigten die Versuche der Serie I. bei zwei Versuchstieren eine deutliche Beeinflussung ihres Allgemeinbefindens; Tier 2 besaß eine allgemein erhöhte Resistenz. Eine reine Thyroxinwirkung ließ sich nur bei Tier 3 feststellen, in einer Verminderung der Zahl der Corpora lutea und der reifenden Follikel, sowie funktionell in der Verkürzung des Oestrus.

Tabelle I.

45 Versuchstage.

Maus	Gewichte in g			Thyroxin-Schering in ccm	Gewichtsverlust s. Inj.-Beg.
	Versuchsanfang	Inj.-Beginn	Versuchsende		
1.	35,7	31,5	22,5	1,4	—28%
2.	26,6	26,2	22,1	2,8	—16%
3.	30,7	28,5	20,7	4,5	—30%
Kontrolltiere:					
4.	31,2	28,9	25,3	—	—12%
5.	30,7	27,7	25,0	—	—9,6%

Versuchsserie II.

Drei geschlechtsreife, weibl., weiße Mäuse von 25—28 g Gewicht erhielten verschiedene Mengen Thyroxin „Roche“ subcutan injiziert. Zwei gleiche Tiere dienten als Kontrollen. Auch in dieser Versuchsserie wurde durch tgl. Vaginalabstrich der Zyklus kontrolliert. Am 41. Versuchstag wurden die Tiere getötet und ihre Ovarien wie im Versuch I. behandelt.

Versuchstage:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Bezeichnung der Mäuse:																																														
1.	D	D	P	O	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	O	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ccm	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.05	0.05	0 05	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1	–	–	–	–	–	–	–	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	–
2.	D	D	D	D	D	D	P	O	O	O	M	M	D	D	D	D	D	D	D	P	P	O	O	O	D	D	D	D	P	O	O	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	P	O
ccm	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	–	–	–	–	–	–	–	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	–
3.	D	P	O	O	M	M	D	D	D	D	D	D	D	O	O	O	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	O	O	D	D	D	P	O	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ccm	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.2	0 2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	–	–	–	–	–	–	–	0.3	0.3	0.3	0.3	0 3	0.3	0.3	–
Kontrolltiere:																																												
4.	D	D	D	D	D	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	O	M	D	D	D	D
5.	P	O	O	O	D	D	D	D	D	P	O	O	O	D	D	D	D	D	P	O	M	D	D	D	D	D	P	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	D	D	D	D	O	O	O

Aufzeichnungen über den Verlauf des Zyklus und der Injektionen bei den Mäusen der Serie I.
Injektionspräparat: Thyroxin „Schering".
D = Dioestrus; P = Prooestrus; O = Oestrus; M = Metoestrus.

Die Tiere nahmen in gewissem Verhältnis zu den injizierten Thyroxinmengen konstant ab, ihr Allgemeinzustand verschlechterte sich in gleicher Weise; auch bei diesen Mäusen wurde das Fell sehr rauh und struppig.

Tier 6. erhielt 6 Inj. zu 0,2 ccm, 4 weitere Inj. zu 0,3 ccm und nach 7tägigem Intervall 3 Inj. zu 0,3 ccm, insgesamt 3,3 ccm Thyroxin „Roche". Der anfängliche „Genitalvollzyklus" wurde kurz nach Injektionsbeginn durch einen „Oestruszyklus" unterbrochen, das Schollenstadium war verlängert, anschließend blieb die Maus bis zum Versuchsende im Dioestrus. Im Allgemeinbefinden, am Gewicht und makroskopisch ließ sich keine Beeinflussung durch die Thyroxinzufuhr feststellen. Mikroskopisch ergab sich ebenfalls ein normaler Befund mit zahlreichen gut vascularisierten Corpora lutea; reifenden und reifen Graaf'schen Follikeln.

Tier 7. erhielt 6 Injektionen zu 0,3 ccm, 4 Injektionen zu 0,4 ccm und nach 7 Tagen Unterbrechung weitere 3 Injektionen zu 0,4 ccm, insgesamt 4,6 ccm Thyroxin „Roche". Der Zyklus der Maus war nicht ganz regelmäßig. Nach Injektionsbeginn war der folgende Oestrus verkürzt und während der letzten 14 Versuchstage blieb das Tier im Dioestrus. Das Tier nahm beständig am Gewicht ab und hatte am Versuchsende einen Gewichtsverlust von 3,6 g 14%; ebenso zeigte sich eine allmähliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Bei der Sektion waren makroskopisch keine Befunde gegenüber der Kontrolltieren zu erheben. Die histologische Untersuchung ergab das gleiche Bild wie beim Tier 6.

Tier 8. erhielt 6 Inj. zu 0,4 ccm, 4 weitere zu 0,5 ccm und nach 7 Tagen Intervall erneut 3 Inj. zu 0,5 ccm, insgesamt 5,9 ccm Thyroxin „Roche". Das Tier hatte einen regelmäßigen Oestruszyklus; der Beginn der Injektionen löste nach kurzer Latenzzeit einen Dauerdioestrus aus, in dem das Tier nach 14tägigem Bestehen getötet wurde. Der Gewichtsverlust (32%) begann mit Injektionsbeginn, verstärkte sich aber ebenfalls erst nach einer gewissen Latenz. Der Allgemeinzustand war bei der Sektion äußerst schlecht. Makroskopisch erschienen die Ovarien sehr klein. Mikroskopisch fand sich auch hier eine starke Hyperaemisierung der Ovarien, weiterhin zahlreiche Graaf'sche Follikel und alte Corpora lutea in großer Zahl.

Tier 9. und 10. dienten als Kontrolltiere. Beide zeigten einen regelmäßigen Zyklusablauf und befanden sich bis

an das Versuchsende in gutem Allgemeinzustand. Beide wurden im Dioestrus nach 41 Versuchstagen getötet. Makroskopisch wie mikroskopisch zeigten die Ovarien ein normales Bild.

Auch bei dieser Versuchsserie zeigte sich bei allen Versuchstieren der Einfluß der Hyperthyreoidisierung auf den Genitalzyklus. Die mikroskopischen Untersuchungen ergaben dagegen keine Veränderungen, die mit Sicherheit sich auf Thyroxinwirkung zurückführen ließen.

Tabelle II.

41 Versuchstage.

Maus	Gewichte in g			Thyroxin-Roche in ccm	Gewichtsverlust s. Inj.-Beg.
	Versuchsanfang	Inj.-Beginn	Versuchsende		
6.	25,8	24,0	24,0	3,3	± 0%
7.	23,8	24,7	21,1	4,6	—14%
8.	28,0	27,0	18,5	5.9	—32%
Kontrolltiere:					
9.	20,2	19,8	20,0	—	+ 1%
10.	26,5	26,2	26,5	—	+12%

Versuchsserie III.

In dieser Serie wurde 4 geschlechtsreifen, weibl., weißen Mäusen von 25—30 g Gewicht eine verschieden große Dosis des Schilddrüsenpräparates Elityran subcutan injiziert. Ein weiteres Tier diente als Kontrolle. Durch täglichen Vaginalabstrich wurde der Genitalzyklus kontrolliert, die Versuchsdauer betrug 43 Tage. Die behandelten Tiere verloren unter der relativ großen injizierten tgl. Dosis sehr stark an Gewicht. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich so stark, daß bei einer weiteren Ausdehnung des Versuchs die behandelten Tiere mit Sicherheit innerhalb ganz kurzer Zeit ad exitum gekommen wären.

Tier 11. erhielt 6 Injektionen zu 0,1 ccm, 4 Inj. zu 0,2 ccm und nach 7 Tagen Intervall weitere 5 Inj. zu 0,2 ccm, insgesamt 2,4 ccm Elityran. Nach Injektionsbeginn wurde der Oestrus verkürzt und während der letzten 20 Tage blieb das Tier im Dioestrus. Der Gewichtsverlust war sehr stark und betrug 31% am Versuchsende. Das Tier bekam Diarrhoen, das Allgemeinbefinden war sichtlich gestört. Bei der Sektion fanden sich makroskopisch sehr kleine Ovarien. Mi-

Versuchstage:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
Bezeichnung der Mäuse:																																									
6.	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	O	D	D	D	D	D	D	D	D	D	O	M	D	D	D	D	O	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ccm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	—	—	—	—	—	—	—	0.3	0.3	0.3	—
7.	D	D	P	O	O	D	D	D	D	P	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ccm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	—	—	—	—	—	—	—	0.4	0.4	0.4	—
8.	D	D	D	P	O	O	M	D	D	D	O	O	O	M	D	D	D	O	O	M	D	D	D	O	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ccm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0 4	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—	—	—	—	—	—	0.5	0.5	0.5	—
Kontrolltiere:																																									
9.	M	M	D	D	D	D	D	D	D	P	O	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	P	O	O	O	D	D	D	D	D	P	O	O	O	O	M	D	D	D	D
10.	M	D	D	D	D	D	D	D	P	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	O	O	M	M	D	D	D	D	D	D	P	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D

Aufzeichnungen über den Verlauf des Zyklus und der Injektionen bei den Mäusen der Serie II.
Injektionspräparat: Thyroxin „Roche".
D = Dioestrus; P = Prooestrus; O = Oestrus; M = Metoestrus.

kroskopisch war eine Verminderung sowohl der Zahl der Follikel wie der Corpora lutea festzustellen, das Grundgewebe war vermindert.

Tier 12. erhielt 6 Inj. zu 0,2 ccm, 4 Inj. zu 0,4 ccm und 5 weitere Inj. zu 0,4 ccm nach 7tägigem Intervall, insgesamt 5,2 ccm Elityran. Auch bei dieser Maus verlängerte sich das Stadium des Dioestrus nach der Hormonzufuhr; während die Dauer des Schollenstadiums verkürzt war. Das Gewicht nahm ebenfalls beständig seit Inj. Beginn ab, der Gewichtsverlust betrug 25%. Das Tier wurde im Dioestrus getötet, der Allgemeinzustand war sehr schlecht. Makroskopisch konnten Veränderungen an den Genitalorganen nicht erkannt werden. Es fanden sich jedoch massenhafte Blutaustritte ins Zwischengewebe. Alte Corpora lutea in großer Zahl vorhanden, dagegen schien die Zahl der reifenden Follikel gegenüber der Kontrolle vermindert. Reife Graaf'sche Follikel waren nicht zu finden.

Tier 13. erhielt 6 Inj. zu 0,4 ccm, 4 Inj. zu 0,5 ccm und nach 7 Tagen Intervall, weitere 5 Inj. zu 0,5 ccm, insgesamt 6,9 ccm Elityran. Im Beginn der Beobachtung trat infolge des Reizes durch das häufige Abstreichen ein Dauerschollenstadium auf, es folgte dann ein kurzfristiger Oestruszyklus. Während der letzten 19 Tage blieb die Maus im Dioestrus. Der Gewichtsverlust betrug 26%. Im übrigen deckte sich der Sektionsbefund mit den Ergebnissen bei den Tieren 11 und 12. Mikroskopisch zeigte sich auch hier eine starke Hyperaemisierung der Ovarien und Vascularisation der Corpora lutea. Reifende Follikel mit Cumulus- und beginnender Liquorbildung vorhanden, außerdem zahlreiche Primordialfollikel.

Tier 14. erhielt relativ große Dosen injiziert:
6 Injektionen zu 0,5 ccm,
4 Injektionen zu 0,6 ccm,
7 Tage Intervall,
5 Injektionen zu 0,6 ccm,
insgesamt 9,0 ccm Elityran.

Der Gewichtsverlust war entsprechend groß und betrug 8,1 g (25%) am Versuchsende. Der regelmäßige „Oestruszyklus" ging nach 12tägiger Latenz ebenfalls in einen Dauerdioestrus über. Bei der Sektion fand sich trotz des Gewichtsverlustes noch eine ziemliche Adipositas aller Gewebe; auch die Ovarien und der Uterus schienen stark verfettet. Mi-

kroskopisch fanden sich zahlreiche in Organisation befindliche Corpora lutea, eine allgemeine starke Vascularisation und mehrere Follikel. Einzelne Eizellen erschienen geschrumpft, da aber auch bei den Kontrollen eine solche Erscheinung beobachtet wurde, dürfte dies mehr auf die Fixierung als auf die Thyroxinwirkung zurückzuführen sein.

Tier 15. diente als Kontrolltier. Die Maus hatte einen regelmäßigen „Oestruszyklus", das Schollenstadium war, wohl ebenfalls unter der Wirkung des häufigen Abstreichens verhältnismäßig langanhaltend. Das Allgemeinbefinden zeigte keine Veränderungen. Auch die histologische Untersuchung ergab ein normales Bild.

Zusammenfassend zeigten die Tiere der 3. Serie ebenfalls einen sehr starken Gewichtsverlust und eine starke Beeinträchtigung ihres Allgemeinbefindens, sowie ihres Genitalzyklus, die histologische Untersuchung der Ovarien ergab aber auch in dieser Serie keine klaren Ergebnisse, die zur Annahme einer spezifischen Thyroxinwirkung auf die Keimdrüsen berechtigten.

Tabelle III.

43 Versuchstage.

Maus	Gewichte in g Versuchs-anfang	Inj.-Beginn	Versuchs-ende	Elityran in ccm	Gewichts-verlust seit I. Bg.
11.	25,75	24,3	16,9	2,4	—31%
12.	26,6	28,3	21,4	5,2	—25%
13.	28,9	27,8	20,5	6,9	—26%
14.	29,7	33,3	25,2	9,0	—25%
Kontrolltier:					
15.	25,5	24,5	21,2	—	—13%

Versuchsserie IV.

Zwei infantile, weibl., weiße Mäuse von 15 g Gewicht erhielten steigende Dosen von Thyroxin „Schering" subcutan injiziert. Insgesamt 4,0 ccm. Zwei gleiche Tiere dienten als Kontrolle. Alle vier Tiere blieben während der Versuchsdauer von 40 Tagen im Dioestrus. Die Versuchstiere nahmen bis Versuchsende ständig an Gewicht ab, auch verschlechterte sich der Allgemeinzustand, dagegen konnte an den Ovarien weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendeine Veränderung wahrgenommen werden.

Versuchstage:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Bezeichnung der Mäuse:																																											
11.	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	P	O	O	O	M	D	D	D	D	D	P	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ccm	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	–	–	–	–	–	–	–	0.2	0.2	0.2	0.2	0 2	–
12.	O	M	D	D	D	D	D	D	D	O	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	O	M	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ccm	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.4	–	–	–	–	–	–	–	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	–
13.	D	D	D	D	D	D	D	D	P	O	O	O	O	O	O	O	O	M	D	D	D	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ccm	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	–	–	–	–	–	–	–	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	–
14.	D	D	D	P	O	O	M	D	D	D	P	O	O	M	D	D	D	D	P	O	O	M	M	D	D	D	D	P	O	O	O	O	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D
ccm	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0 6	0.6	0.6	–	–	–	–	–	–	–	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	–
Kontrolltiere:																																										
15.	P	O	O	O	D	D	D	D	O	O	O	O	O	D	D	D	D	O	O	O	O	M	D	D	D	O	O	O	O	O	M	D	D	D	D	O	O	O	O	M	D	D	D	D

Aufzeichnungen über den Verlauf des Zyklus und der Injektionen bei den Mäusen der Serie III.
Injektionspräparat: „Elityran“ Bayer.
D = Dioestrus; P = Prooestrns; O = Oestrus; M = Metoestrus.

Versuchsserie V.

Vier geschlechtsreife, weibliche weiße Mäuse erhielten gleiche Mengen Elityran subcutan injiziert. Zwei gleiche Tiere dienten als Kontrolle. Nach den ersten 10 Injektionen (3,5 ccm), wurde in einzelnen Glashäfen die Bockserie a zugesetzt für die Dauer von 12 Tagen. Nach weiteren 10 Injektionen (6,1 ccm) wurde die Bockserie b 10 Tage zugesetzt. Die Versuchstiere erhielten also insgesamt 9,6 ccm Elityran injiziert, sie hatten am letzten Injektionstag durchschnittlich 24% an Gewicht verloren. 21 Tage nach dem Absetzen der Bockserie b wurden alle Tiere getötet. Alle Versuchstiere waren nicht schwanger geworden, dagegen hatte das 1. Kontrolltier fünf, das 2. Kontrolltier 4 lebende Junge geworfen. Die histologische Untersuchung der Ovarien zeigte auch in dieser Serie keine Veränderungen gegenüber den Kontrolltieren.

Die beigefügte Tabelle gibt eine übersichtliche Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Versuchsserie.

Tabelle der Versuchsserie: V (Elityran).

4 Weibchen mit 8 Böcken; und 2 Weibchen + 4 Böcke als Kontrolle.

Maus	Injektionen in ccm		Injekt. Gesamt- in ccm	Gewichts- verlust	Bockserie a u. b	Zeit beim Weibch. + Würfe
	26. 10. bis 4. 11.	17. 11. bis 27. 11.			a) 4. 11. bis 16. 11.	b) 21. 11. bis 30. 11.
16.	3,5	6,1	9,6	35%	♂	♂
17.	3,5	6,1	9,6	22%	♂	♂
18.	3,5	6,1	9,6	13%	♂	♂
19.	3,5	6,1	9,6	26%	♂	♂
Kontrolle:						
20.				+3%	27. 11. 5 leb. Junge	♂
21.				±0%	2. 12. 4 leb. Junge	♂

II. Kaninchenversuch:

Acht ausgewachsene, gesunde weibl. Kaninchen von 2250 bis 4750 g Gewicht erhielten steigende Dosen verschiedener Thyroxinpräparate injiziert bzw. gefüttert. Zwei weitere Kaninchen dienten als Kontrolltiere. Die Tiere wurden nach 12 bis zu 27 Tagen getötet und ihre Ovarien herausgenommen; von denen dann Serienschnitte angefertigt wurden. (Haematoxylin-Eosin-Färbung) (siehe Uebersichtstabelle).

Tier I, 1. erhielt mit steigenden Dosen insgesamt 12,7 ccm Elityran intramusculär injiziert, eine Veränderung im Allgemeinbefinden war nicht festzustellen, der Gewichtsverlust blieb in den physiologischen Grenzen. Makroskopisch ergab die Sektion keinerlei Veränderungen gegenüber der Kontrolle. Auch mikroskopisch fand sich ein normales Ovarium in der Follikelphase mit viel Grundsubstanz und mehreren Reiffollikeln.

Tier I, 2. erhielt ebenfalls in steigenden Dosen die doppelte Gesamtmenge = 25,2 ccm Elityran i/m injiziert. Auch hier zeigte das Allgemeinbefinden und der makroskopische Sektionsbefund keine Veränderungen, der Gewichtsverlust betrug 7,7%. Histologisch zeigte sich eine geringe Verminderung des Grundgewebes, dagegen waren Reiffollikel in sehr großer Zahl vorhanden.

Tier II, 1 wurde mit Thyroxin „Schering" (in Tablettenform) mit steigenden Dosen gefüttert; insgesamt wurden Tier 26,1 mg appliziert. Die Fütterung wurde gut und ohne weitere Reaktion vertragen; am Versuchsende bestand eine Gewichtszunahme von 10%. (!) Histologisch fand sich an den Ovarien keinerlei Veränderung gegenüber den Kontrolltieren.

Tier III, 1. Es wurden diesem Kaninchen 7,3 ccm Thyroxin „Roche" in steigenden Dosen subcutan appliziert; das Allgemeinbefinden verschlechterte sich zunehmend; der Gewichtsverlust betrug 17%. Mikroskopisch fand sich eine Verringerung des Grundgewebes der Ovarien; reifende Follikel waren jedoch in größerer Zahl vorhanden, der Bestand an interstitieller Drüse schien eher vermehrt als vermindert (s. Abb. 2).

Tier III, 2. erhielt 12,5 ccm Thyroxin Roche in gleichen, relativ großen Dosen injiziert. Es wurde schon nach 12 Versuchstagen getötet, der Gewichtsverlust betrug 24,4%.

Die Ovarien sind stark atrophisch, Reiffollikel fehlen vollkommen (s. Abb. 3).

Tier III, 3 wurden 12, 6 ccm Thyroxin Roche in kleineren Dosen während einer Versuchsdauer von 22 Tagen subcutan injiziert. Es zeigte sich auch bei diesem Tier eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Der Gewichtsverlust betrug am Versuchsende 19%. Die Ovarien zeigten eine außergewöhnlich starke Atrophie, Reiffollikel, wie überhaupt hormonal aktive Gebilde, waren nicht vorhanden, das Grundgewebe war stark vermindert. (Abb. 4.)

Tier III, 4. erhielt Injektionen zu 0,5 ccm, insgesamt 11,0 ccm Thyroxin „Roche". Das Tier kam am 26. Versuchstag ad exitum und wurde sofort seziert. Das Tier hatte 24,2% seines Anfangsgewichtes verloren. Bei der Sektion stellte es sich heraus, daß das Tier schwanger war. Die Ovarien zeigten ein entsprechendes Bild mit wenigen alten Corpora lutea, die nicht mehr in Tätigkeit zu sein schienen, was zu erwarten war, da es sich um das Ende der Schwangerschaft handeln mußte. Ein Wiederbeginn der Follikelbildung konnte nicht gefunden werden.

Tier III, 5. wurde am 27. Versuchstag getötet und seziert. Es hatte in Dosen zu 0,5 ccm insgesamt 11,5 ccm Thyroxin „Roche" subcutan injiziert bekommen. Der Gewichtsverlust betrug 28,8% des Anfangsgewichtes. Auch hier fand sich im histologischen Bild eine relative Grundsubstanzverminderung, die Zahl der reifenden und reifen Follikel war jedoch nicht herabgesetzt.

Die Tiere K, 1. und K, 2. zeigten während der Versuchsdauer ein ungestörtes Allgemeinbefinden. Die Ovarienuntersuchung ergab das Bild der Follikelphase mit 3 bis 4 sprungreifen Follikel und sehr reichlicher Grundsubstanz (siehe dazu Abb. 1).

Tabelle zum Kaninchenversuch.

Kaninchen	Gewicht in g Anfang	Ende	Gewichtsverlust	Präparat u. Menge	Dauer des Versuchs
I, 1	3780	3720	— 1,5%	Elityran 12,7 ccm	23 Tage
I, 2	3960	3650	— 7,7%	Elityran 25,2 ccm	23 Tage
II, 1	2910	3201	+10%	Schering 26,1 mg per os	22 Tage
III, 1	3050	2540	—17%	„Roche" 7,3 ccm	22 Tage
III, 2	2250	1700	—24,4%	„Roche" 12,5 ccm	12 Tage
III, 3	3020	2450	—19%	„Roche" 12,6 ccm	22 Tage
III, 4	4750	3600	—24,2%	„Roche" 11,0 ccm	26 Tage
III, 5	4500	3200	—28,8%	„Roche" 11,5 ccm	27 Tage
Kontrolltiere					
K, 1	3300	3500	+ 6%	—	23 Tage
K, 2	3400	3400	± 0%	—	22 Tage

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

I. Mäuseversuch.

In der Mehrzahl der Versuche konnte eine Beeinflussung der Ovarien in funktioneller Beziehung festgestellt werden. (Veränderungen im Genitalzyklus, Ausbleiben einer Schwangerschaft).

Für diese Beeinflussung fand sich jedoch keine ursächliche, histologisch nachweisbare Veränderung an den Ovarien. Die Annahme einer spezifischen Wirkung der Schilddrüsensubstanzzufuhr auf die histologische Struktur der Ovarien konnte nicht aufrechterhalten werden, dagegen verstärkt sich die Annahme eines chemischen Antagonismus der im Blut kreisenden Hormone von Schilddrüse und Eierstock, sodaß die Wirkung der Ovarialhormone auf ihre Erfolgsorgane (Uterus + Scheide) durch die vermehrte Thyroideahormonzufuhr herabgesetzt oder aufgehoben würde.

Die gegensätzlichen Versuchsergebnisse so vieler Autoren liegen begründet in der großen Zahl möglicher Fehlerquellen. Davon wären zu nennen:

1. Unterschiedliche Ernährung der Versuchstiere.
2. Große Verschiedenheit der individuellen Reaktion auf Thyroxinzufuhr und der verwandten Schilddrüsenpräparate.
3. Zu geringes Versuchsmaterial und zu kurze Dauer der Versuche.
4. Ungenauigkeit des Allen-Doisy-Tests bei zu häufigem Abstreichen durch lokale Reizungen der Vaginalschleimhaut.
5. Mangelhafte Technik in der Herstellung histologischer Präparate, wodurch pathologische Veränderungen vorgetäuscht werden können.

II. Kaninchenversuch.

Eine funktionelle Prüfung war hier nicht möglich. Histologisch fand sich eine Verminderung des Grundgewebes der Ovarien wahrscheinlich infolge Steigerung des Stoffwechsels. Kleine Dosen Thyroxin bewirkten keine Abnahme an „interstitieller Drüse", bei großen Dosen kam es zu vollkommener Atrophie der Ovarien, die aber wohl nicht als spezifische Wirkung auf die Ovarien aufzufassen ist, da alle Organe durch die allgemeine Umsatzsteigerung relativ gleichmäßig davon erfaßt wurden.

D) Schlussbetrachtungen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß sowohl der Mäuse- wie der Kannichenversuch keinerlei anatomische Veränderungen der Ovarien ergab, die mit Sicherheit auf die spezifische Wirkung der gesteigerten Schilddrüsenhormonzufuhr zurückzuführen wäre.

Weitere Versuche mit einem größeren Versuchsmaterial und eine Ausdehnung der Versuche auf eine längere Zeit mit kleineren Injektionsmengen pro Tag wären nötig.

Zum Schlusse der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. med. E. Kehrer für die freundliche Uebernahme des Korreferates meinen Dank zum Ausdruck zu bringen. Besonders danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. H. O. Neumann für die Ueberlassung des Themas und Uebernahme des Referates, sowie seine freundliche Anregung und Unterstützung bei den Experimenten und der Anfertigung der Arbeit.

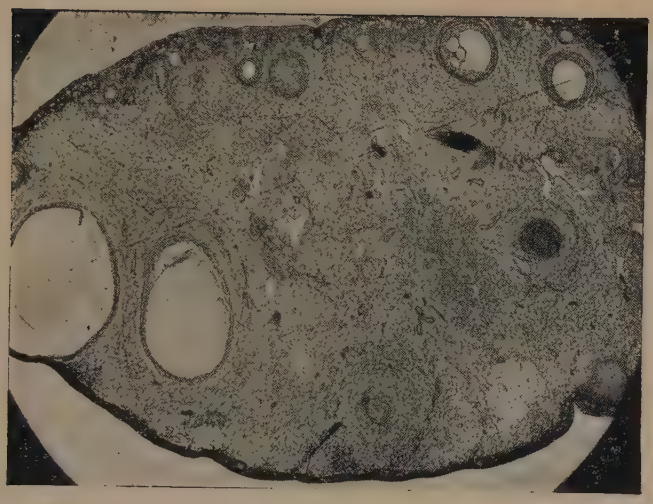

Abb. 1.
Ovar des Kaninchens K, 1.
Keine Thyroxinzufuhr. (Vergleichsaufnahme).

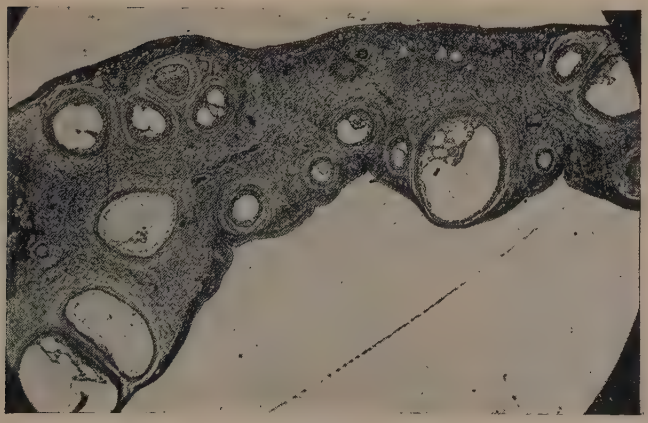

Abb. 2.
Ovar des Kaninchens III, 1.
7,3 ccm Thyroxin „Roche“ in *22 Versuchstagen.*
17% Gesamtgewichtsverlust.

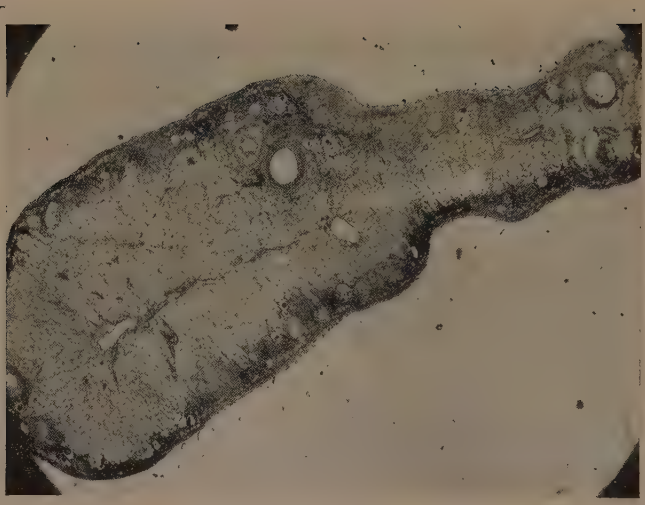

Abb. 3.

Ovar des Kaninchens III, 2.
12,5 ccm Thyroxin „Roche“ in *12 Versuchstagen.*
24,4% Gesamtgewichtsverlust.

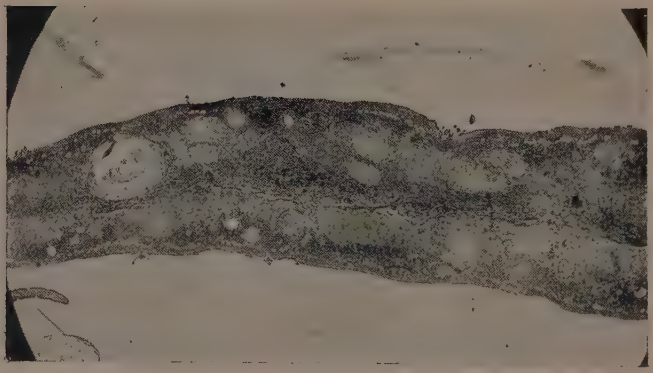

Abb. 4.

Ovar des Kaninchens III, 3.
12,6 ccm Thyroxin „Roche“ in *22 Versuchstagen.*
19% Gesamtgewichtsverlust.

Schrifttum.

Abel, P.: Arch. Gynäkol. 147, 444 (1931).
Abelin, I. und E. Wiedmer: Schilddrüse und Ovarium. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 166, 584 (1932).
Allen u. Doisy: J. amer. med. Assoc. 1932, 81.
Amson, K.: Endokrinol. 1931, 9, 241.
Andersen: J. Physiology 74, 49, 207, 212. (1932).
Anselmino u. Hoffmann: Zeit. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. CXI H. 1. (1935).
Aschheim: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Berlin 1933.
Aschner, B.: Pflügers Arch. 146, 1. (1912).
— — In Handbuch der inn. Sekretion von Hirsch 2, 237 (1932).
— — Med. Klinik 1924, 1681.
Ato, Noboru: Ueber den Einfluß der Thyreodektomie auf die weiblichen Geschlechtsorgane der Ratte. (Pharmacol. Inst. Kais. Univ. Tokyo). Mitt. med. Ges. Tokio 47, 1585—1644 dtsch. Zusammfssg. 1585 (1933) (Japanisch).
Atwell: Endokrinol. 1932, 16, 639.
Basch: Handb. d. Kinderheilk. 68, 668 (1908).
— — Mschr. Kinderh. 7, 541 (1902).
Barnes, B. O.: Amer. J. Physiol. 103, 699 (1933).
Bauer, J.: Innere Sekretion. 1927.
Berblinger: Virch. Arch. 234 (1921).
Berthold: Arch. Anat. Physiol. wiss. Med. 1849, 42.
Biedl: Wien. klin. Wschr. 195 (1897).
— — Lehrb. d. inn. Sekretion. Bln.-Wien 1916 u. 1913.
Bircher, H.: Slg. klin. Vortr. 1890. Nr. 357.
Brown-Séquard: C. r. Acad. Sci. 43, 422, 542 (1856).
Bünger, Egon: Ueber die Erzeugung einer Dauerbrunst und die Veränderungen am Genitalapparat der infantilen, kastrierten und geschlechtsreifen weißen Maus bei Dauerzufuhr großer Dosen Follikulin. Inaug. Diss. Marburg. (1934).

Cameron, G. R. a.: A. B. P. Amies: Die Wirkung der Schilddrüsenfütterung auf den oestrischen Zyklus des Meerschweinchens und der Maus. Austral. journ. of exp. biol. a. med. science. Bd. 3. Nr. 1, 1926.
— — A. T. and Carmichael, J.: J. of biol. Chem. 45, 69 (1920—21).
Castillo u. Calatroni: Soc. Biol. 102, 454 (1929) — 105, 117. (1930).
Chillester c. s. Amer. J. Physiol. 88, 191 (1929).
Clauberg: Sexualhormone. 1933. Arch. Gyn. 147, H. 3. 1931. Med. Welt 1934, 8, 285—290 u. 327—328. Med. Welt 1935, 367—370 u. 449—451.
Connor: Arch. Path. 9, 1296. (1930).
Corey u. Britton: Amer. J. Physiol. 99, 33. (1931).
Courrier: Soc. Biol. 99, 1630. (1928).
Curschmann: Mch. med. Wschr. 1923.
Cushing: J. amer. med. Assoc. 53, 249. (1909).
Da Costa u. Carlson: Amer. J. Physiol. 104, 247 (1933).
Döderlein, G.: Innere Sekretion und Fortpflanzung. Arch. f. Gyn. 132, 189. (1927).
— — Beitr. z. path. Anat. Ziegler-Aschoff Nr. 83 (1929).
Down, A. W. u. N. E. Eddy: Endocrinology, 4, 420 (1920).
Eiselsberg, v. Arch. klin. Chir. 49, 207. (1895). Der Chirurg 1901, 38 Lfg.
Engelhart, E.: Ueber den antagonistischen Einfluß des Schilddrüsenhormons auf das Corp. luteum und des Follikelhormons auf den scheinschwangeren Uterus. Klin. Wschr. 30. (1935).
— — Die Wirkung von Nebennierenextrakt auf das Genitale weibl. Kaninchen. Arch. f. Gyn. Bd. 149, 688. (1932).
Exner u. Böse: Z. Chir. 197. (1910).
Falta: Erkrankungen der Blutdrüsen. (1928).
Foa, C.: Arch. ital. de biol. 57, 233. (1912).
Fraenkel: Virch. Arch. 215, (1914).
Freud, P. u. E. Nobel: Klin. Wschr. 1924, 1849.
Glaubach, S.: Wien. klin. Wschr. 1934, 132.
Gudernatsch: Zbl. Physiol. 26, 323 (1912).
— — Arch. Entw. mechan. 35, 457 (1912/13).
Gutherz: Zur Frage nach der Spezifität der Sexualhormone. Arch. f. Frauenkr. und Konst. 12 (1926).
Halban: Beeinflussung des Geschlechtscharakters der Tumoren. W. kl. W .(1925) .

Haberlandt: Med. Klin. 1927, 1024.
Handbuch der norm. u. path. Physiologie. Bd. XVI, 1. Hälfte Correlationen II, 1. (1930).
Harington, C. R.: Biochemic. J. 20, 300. (1926).
Hart u. Nordmann: Berl. klin. Wschr. 1920.
Hirsch, Max: Handb. d. inn. Sekretion. 1927/1932.
Hirsch, O.: Beziehungen zwischen Eierstock und Schilddrüse bei der Basedowschen Krankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 171, 44 (931).
Hoff, F.: Lehrb. d. spez. Pathol. Physiol. 1935.
Hofmeister, F.: Dtsch. med. Wschr. 1896, 22. Beitr. klin. Chir. 11, 441 (1929).
Horn, W. M. van: The relation of the thyroid to the hypophysis and ovary. Endocrinology, 17, 152—162. (1933).
Hoskins, R. G.: Die Hormone im Leben des Körpers. 1934.
Hunt, Reid u. A. Seidel: Hygienic. Lab. Washington, Biol. Nr. 47. (1909).
Hunt, R.: Amer. J. Physiol. 63, 257. (1923).
Izawa, X.: Amer. J. med. Sci. 166, 185. (1923). Trans. jap. path. Soc. 1922/23.
Jaffé u. Tannenberg: In Handb. inn. Sekretion. Bd. 1. Leipzig 1927.
Kaiser: Zbl. Gyn. (1933), 266.
Kehrer, E.: Arch. Gyn. 99, 372. (1913).
Kendall, E. C. J. biol. Chem. 20, 501. (1915).
Kern, M.: The thyroid gland and menstrual disorders. Clin. med. a. surg. Bd. 35, 7. (1928).
Kliwanskaja-Kroll: Zur Morphologie des experimentellen Hyperthyreoidismus. Virch. Arch. Bd. 268, H. 2, 374—394. (1928).
Klose u. Vogt: Beitr. klin. Chir. 74, 1. (1910).
Kraus, E. J.: Virch. Arch. 247, 421 (1923).
— — Lehrbuch Veit-Stoeckel (1936).
Krogh, M. u. A. L. Lindberg: Bibl. Laeg. 123, 361 (1931).
Knaus, H.: M. med. Wschr. 1923, 669.
Kunde: Amer. J. Physiol. 88, 747. (1929).
Lanz: Arch. klin. Chir. 74, 882 (1904).
Laquer, F.: Hormone u. inn. Sekretion. 1934.
Lee, Milton O.: Untersuchungen über den oestrischen Zyklus der Ratte. Endocrinology, Bd. 9, Nr. 5. (1925).

Le Lorier, V. et M. Mayer: Avortements à répétion et insuffisance thyroidienne. Succès du traitement opotherapique. Bull. Soc. Obstétr. Paris, 122—128. (1935).
Lescke, E.: Die Wechselwirkungen der Blutdrüsen 1933.
Lewi, Leopold: Die Beziehungen zwischen Eierstock und Schilddrüse. Centr. f. Gyn. 47, 2826. (1934).
Lewis u. Miller: Arch. ital. Med. 12. (1913).
Liesegang u. Lampe: Beitr. klin. Chir. 77, 1 (1912).
Loeser, A.: Bedeutung der Schilddrüse für die Wirkung des H.V.L. auf das Ovarium. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 164, 579—581. (1932).
Loewe u. Voß: Arch. Gyn. 143,537.
Long u. Evans: Proc. Nat. Acad. Sci. 8, 38 (1922).
— — Mem. univ. californ. 6 (1922).
Lundberg: Acta med. scand. 65, 499 (1927).
Magnini, M.: Arch. di Fisiol. 11, 333 (1913).
Marburg, O.: Arb. a. d. neurol. Inst. d. Univ. 23, 1 (1922).
Martin u. Kroc: Amer. J. Physiol. 105, 71 (1933).
Masui, K.: Endocrinology 2. H. 1. (1928).
Matsumoto: S.: Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der weiblichen Geschlechtsdrüsen bei Hyperthyreoidismus. Japan. journ. of med. sciences. IV. Pharmacol. Bd. 2, 119—204 (1927).
Migliavacca: Zbl. Gyn. 1932. Nr. 31.
Müller, C.: Endocrin. Bd. 8,5. (1931).
Neumann, H.O.: Arch. Gyn. 147, 426 (1931). Z. f. Geb. u. Gyn. 1932. Bd. 101. 1934. Bd. 103, 461—478.
— — Morphologische Untersuchungsmethoden der Eierstöcke. Berlin 1933.
— — Hypophysenvorderlappen und männliche Keimdrüsen. Med. Klin. 1934, H. 21.
— — Klin. Wschr. 13, Nr. 36 (1934).
Neuweiler: Zbl. Gyn. 1933, 456. 1932, 2341.
Nishimura: Ber. Physiol. 49, 95 (1929).
Novak: Arch. Gyn. 101, 36. (1913).
Ott, S. u. S. C. Scott: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 10 179. (1913).
Pappenheimer: Zbl. Path. 25, 249. (1914).
Parkon, c. s.: Soc. Biol. 97, 1027. (1927).
Park, E. A. u. R. D. Mc. Clure: Amer. J. Dis. Childr. 18, 317 (1919).
Paulesco: J. Physiol. et Path. gén. 9, 441 (1907).

Pighini, G.: Làzione dei succhi tiroidei sul feto e sullùtero gravido. Policl. sez. med. Jg. 32. H. 7, 334.
Reiss, Max: Die Hormonforschung und ihre Methoden. 1934.
— — u. St. Péreny: Thyreoideahormon und Brunst. Endokrin. 2, 181—186 (1928).
— — u. Winter: Endokrin. 10, 409 (1932).
Riddle: Endocrin. 11, 161 (1927). Amer. J. Physiol. 90, 495 (1929). Endocrin. 5, 241 (1929).
Roffo, L.: Funzino della tiroide ed aborto. Fol. gyn. 30, 223—256 (1933).
Romeis, B.: Arch. Entw. mechan. 41, 47. (1915). Kl. W. 1926, 22, 975.
— — Die hormonale Steuerung des weibl. Zyklus. Dtsch. med. Wschr. 1934, Nr. 1.
Ruggeri, G.: Monit. ostetr. 3, 608 (1931).
Seisser: Arch. f. Gyn. 132, 189 (1927).
Sellheim: Arch. f. Frauenkr. u. Konst. 12. (1926).
Schiff: Arch. Anat. u. Physiol. 18, 1884.
Schütz, F.: Pflügers Arch. 216, 341 (1927).
Soli: Pathologica, 1, p 273 u. 189 (1909).
Stoeckel: Lehrb. d. Gyn. 1933.
Stockard u. Papanicolaou: Amer. J. Anat. 1917, 22.
Stoland, O. O.: Amer. J. Physiol. 30, 37. (1912).
Superbi, C.: Influenza della somministrazione di tiroide fresca ed estrati tiroidei sull'ovaio. Riv. ital. di ginecol. dB. 7, H. 3. (1928).
Suzue, Kitasu und Nobuzo Murohara: The relation of the thyroid gland and the hypophysis to the oestrus cycle. Trans. jap. path. Soc. 19, 80—82. (1929).
Toronczyk H.: Ginekol. polska Bd. 7. H. 4/6. (1928).
Töth: Endokrinologie. 2, 94. (1928).
Trendelenburg, P.: Die Hormone. Bd. 1, 1929. Bd. 2, 1934.
Vassale, G.: Riv. sper. Freniatr. 16, 439 (1890).
Veit-Stoeckel: Handbuch der Gynaekologie. 1928 und Bd. 1. 1936.
Vogt: Dtsch. med. Wschr. 1928, 701.
Walter: Arch. Gyn. 141, 47. (1930).
Waters u. Williams: Menorrhagia due to hypothyroidism. Amer. J. Obstetr. 23, 489—493 (1932).
Watrin, J. u. P. Florentin. Thyroide et tractus génital. Compt. rend. soc. biol. 1931, 107, 51.

Wegelin: In Lubarsch-Henkes Handb. d. path. Anat. 1926.
Weichert: Physiologic. Zool. 3, 461 (1930).
Westmann, A.: Zentr. f. Gyn. 1935, 1090.
Yokoh: Z. exper. Med. 55, 349. (1927).
Young u. Benham: Nature 1932, 700.
Zawadowski, B. M.: Arch. Entw. mechan. 107, 329 (1926), 113, 419 (1928), Endocrin. 10, 23 (1932).
Zondek, B. u. Aschheim: Die Hormone des Ovariums u. Hypophysenvorderlappens. Berlin 1931.
— — Endokrinologie. Bd. 1, H. 1, 10—22 (1928).
— — u. Koehler: Correlationen der Hormonorgane untereinander. In Handb. d. nor. u. path. Physiol. Bd. XVI, 656 (1930).
— — u. Aschheim, S.: Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 1927, 248. Klin. Wschr. 1930, I. 245—248 u. 393—396.

Lebenslauf.

Am 25. November 1911 wurde ich als Sohn des Direktors Heinrich Köneke und seiner Ehefrau Lieschen geb. Amme in Hannover geboren. Nach dreijährigem Vorschulbesuch (Oberrealschule am Clevertor) besuchte ich die Leibnizschule (Reformrealgymnasium) zu Hannover, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung bestand. Während der ersten 5 Semester studierte ich in Marburg und bestand dort am 9. 8. 1933 die ärztliche Vorprüfung. Im ersten klinischen Semester hörte ich an der Universität München und besuchte im Sommerhalbjahr 1934 die Universität Königsberg, wo ich am 17. 7. 1934 auch die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Vom Herbst 1934 bis Frühjahr 1935 studierte ich in Berlin und kehrte dann zum Abschluß der Studienzeit nach Marburg zurück.

Meine akademischen Lehrer waren:

Berlin: Bessau, v. Eicken, Heubner, Magnus, Rössle, Sauerbruch, Stoeckel, Unverricht, Zeiss.

Königsberg: Assmann, Caffier, Clauberg, Hoff, Kaiserling, Läwen, Müller, Precht, Zipf.

Marburg: Alverdes, Baur, Becher, Claussen, Dittler, Göppert, Grüneisen, Grüter, Jacobshagen, Jaeck, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Meerwein, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Schrader, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé.

München: Borst, Eisenreich, Falck, F. v. Müller, v. Seemen, Tirala, v. Zumbusch.